

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 115

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

CONCENTRATION de RIFAMPICINE

dans les Humeurs chez 45 Tuberculeux

INTERET BIOCLINIQUE

par

M. Paul LE ROQUAIS

Né le 2 Février 1946 à CAEN - 14 -

Présentée et Soutenue Publiquement le: **30 MAI 1973**

Président: M. le Professeur C. MOREL



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

PROFESSEURS

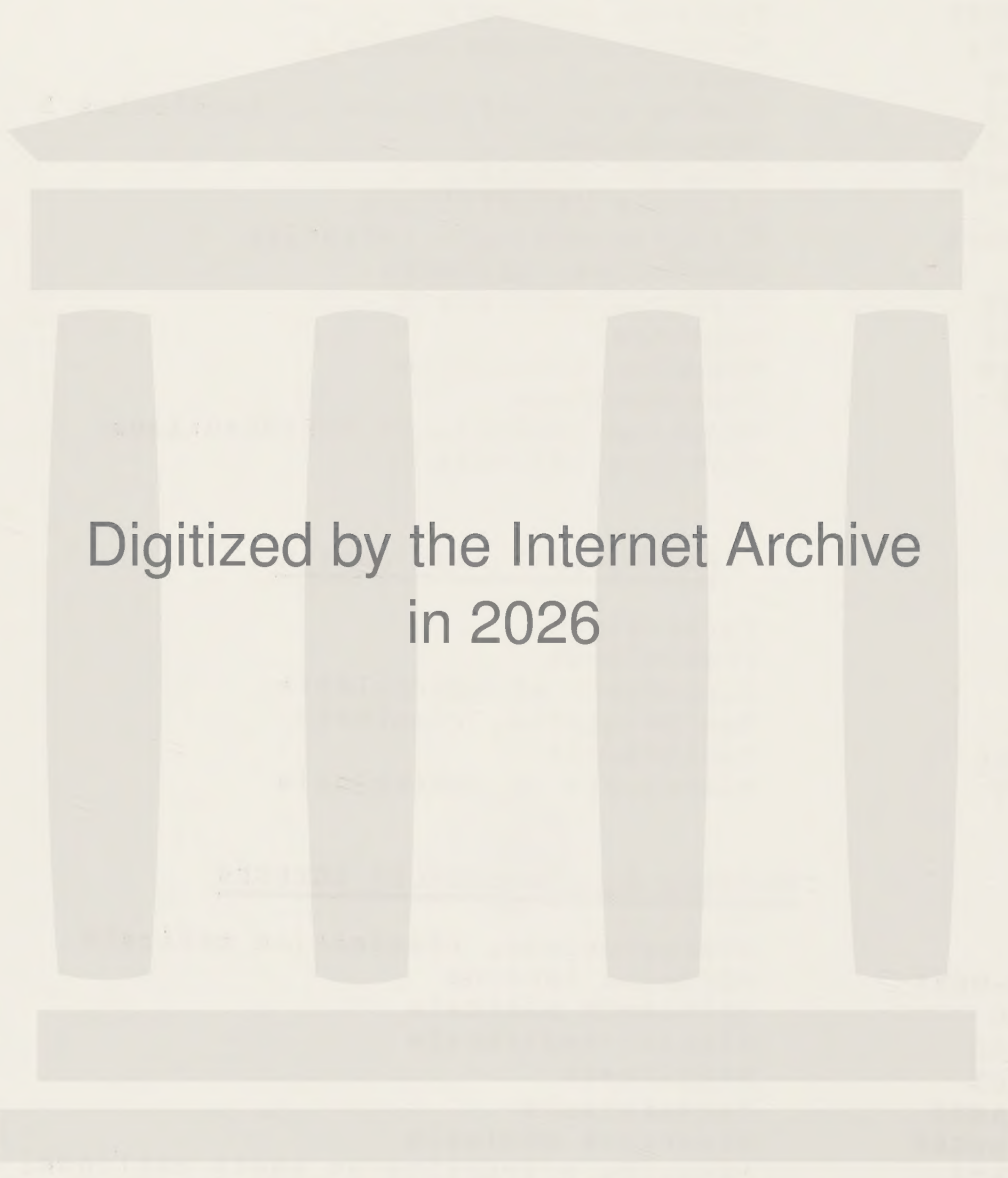
MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
POILPRE	Psychiâtrie
THERET	Histologie et embryologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0018

A la mémoire de Monsieur le Professeur J. PORIN

A mon Président de thèse : Monsieur le Professeur C. MOREL
qui a bien voulu me faire le grand honneur de diriger
mon travail et de l'éclairer de ses conseils.

A mes Juges :

Monsieur le Professeur J. LEMENAGER

Monsieur C. BAZIN, Maître de Conférences agrégé

Monsieur M. MOULIN, Maître de Conférences agrégé.

A Madame le Docteur M. J. LEMAITRE.

Au personnel du Pavillon VRc : salle CALMETTE

qui a eu la gentillesse de m'aider dans ce travail,
plus particulièrement à Madame BOURDON.

Au personnel du laboratoire de Bactériologie

-:-:-:-

A ma femme, à Emmanuelle, à François,

avec tout mon amour.

A mon père, ma mère,

en témoignage de mon affection,
et en reconnaissance de ce qu'ils ont
fait pour moi.

A mes Beaux - parents,

A Monsieur LEMARCHAND

A mes parents et amis.

-:-:-:-

P L A N

INTRODUCTION

I - RAPPELS

A) PHARMACOLOGIE DE LA RIFAMPICINE

- a) Découverte des Rifamycines
- b) La Rifamycine S. V.
- c) La Rifampicine :
 - propriétés physiques
 - sa structure chimique

B) POUVOIR ANTIBIOTIQUE

- 1) Mécanisme d'action
- 2) Pouvoir antibactérien
 - a) action en dehors des mycobactéries
 - son activité : Gram +, Gram - la bactéricidie
 - ses limites : les résistances bactériennes
 - son emploi réservé
 - b) activité antimycobactérienne
 - pouvoir bactéricide in vitro
 - pouvoir bactéricide in vivo
 - les résistances à la rifampicine

C) METABOLISME DE LA RIFAMPICINE

- 1) Métabolisme hépatique
 - accumulation
 - excrétion
 - cycle entérohépatique
 - rôle régulateur du foie

2) Mode de fixation sur les protéines du plasma

3) Les émonctoires de la rifampicine

- feces
- urines
- sueurs, voies lacrymales

D) TOLERANCE - INCIDENTS - ACCIDENTS

II - TAUX HUMORAUX DE RIFAMPICINE

1) LE MATERIEL

2) METHODE

a) Rythme des dosages in vivo

b) Méthode de dosage

- 1° le milieu de culture
- 2 le germe test
- 3 la gamme étalon
- 4 les sérums à tester
- 5 l'ensemencement
- 6 la lecture

3) LES RESULTATS

a) Evolution des taux sériques pendant la journée

- 1 taux moyen
- 2 étude détaillée :
 - a - variations extrêmes
 - b - variation de forme de la courbe
 - c - variation d'un jour à l'autre pour un même malade.
 - d - variation en fonction de la réplétion gastrique.

b) Evolution des taux sériques en fonction de la durée du traitement

- la dispersion des dosages
- étude concernant 19 malades suivis au moins pendant 9 semaines

c) variation du taux de la rifampicine en fonction des autres antituberculeux

d) variation en fonction des doses

e) dosages effectués dans les autres compartiments

- les urines
- le liquide pleural
- le L. C. R.

- f) Les dosages biologiques de surveillance
- transaminase
 - fer sérique
 - bilirubine
 - phosphatases alcalines
 - B. S. P.
 - test de flocculation
- g) Taux sériques et état hépatique préalable - incidents

-:-:-:-

III - DISCUSSION

A) METHODE DE DOSAGE

- les techniques
- le choix des germes test .

B) LES TAUX SERIQUES ET LEURS VARIATIONS

Comparaison avec les autres publications

- faiblesse de nos taux
- évolution des rifampicémies pendant le traitement
- en fonction de la réplétion gastrique
- en fonction de la durée du traitement
- en fonction des autres drogues administrées
- en fonction des doses-intérêt d'une posologie réduite.

C) DOSAGES BIOLOGIQUES DE SURVEILLANCE

- 3 dosages incontestés
- 2 examens particuliers

D) DOSAGES EFFECTUES DANS LES AUTRES COMPARTIMENTS

- urines
- liquide pleural
- L. C. R.
- parenchyme, caverne, sclérose, caséum, expectorations

CONCLUSION

INTRODUCTION

C'est en Octobre 1965 lors d'un congrès international de chimiothérapie que l'existence d'un nouveau dérivé de la Rifamycine SV; la Rifampicine fut évoquée pour la première fois au cours d'une assemblée internationale.

Le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte semblait alors bien codifié; il donnait des succès indéniables, et amenait le plus souvent la guérison définitive de la plupart des tuberculeux. Il consistait en l'association classique : Streptomycine - PAS-INH, cette association étant complétée ou transformée par un antibiotique relais dans le cas d'intolérance à un de ces médicaments, ou en cas de résistance, primaire ou secondaire.

La découverte de la Rifampicine et, à un moindre degré de l'Ethambutol a modifié ce schéma classique, provoquant la guérison de la tuberculose pulmonaire de façon plus complète, rapide et définitive. En effet sa large utilisation n'a fait que confirmer les constatations expérimentales étudiées particulièrement par Grumbach et Rist (68-69-70-71) montrant qu'il s'agit d'une action exceptionnellement puissante et si elle a permis d'étendre son utilisation aux autres tuberculoses : pleurales, urinaires, génitales, méningées et osseuses, elle a mis en évidence des notions complémentaires, à savoir l'existence d'accidents hépatiques de fréquence variable le plus souvent bénins mais parfois très graves.

C'est pourquoi il nous est apparu intéressant d'évaluer les concentrations de Rifampicine dans les humeurs afin de contrôler leur taux et parallèlement d'effectuer un bilan biologique hépatique répété, ce que nous avons fait chez 45 tuberculeux du CHU de CAEN.

A propos de ces observations nous étudierons : le métabolisme, la diffusibilité et la tolérance de cet antituberculeux majeur, après avoir succinctement rappelé ses propriétés pharmacologiques et biologiques.

-:-:-:-

INTRODUCTION

C'est en Octobre 1965 lors d'un congrès international de chimiothérapie que l'existence d'un nouveau dérivé de la Rifamycine SV; la Rifampicine fut évoquée pour la première fois au cours d'une assemblée internationale.

Le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte semblait alors bien codifié; il donnait des succès indéniables, et amenait le plus souvent la guérison définitive de la plupart des tuberculeux. Il consistait en l'association classique : Streptomycine - PAS-INH, cette association étant complétée ou transformée par un antibiotique relais dans le cas d'intolérance à un de ces médicaments, ou en cas de résistance, primaire ou secondaire.

La découverte de la Rifampicine et, à un moindre degré de l'Ethambutol a modifié ce schéma classique, provoquant la guérison de la tuberculose pulmonaire de façon plus complète, rapide et définitive. En effet sa large utilisation n'a fait que confirmer les constatations expérimentales étudiées particulièrement par Grumbach et Rist (68-69-70-71) montrant qu'il s'agit d'une action exceptionnellement puissante et si elle a permis d'étendre son utilisation aux autres tuberculoses : pleurales, urinaires, génitales, méningées et osseuses, elle a mis en évidence des notions complémentaires, à savoir l'existence d'accidents hépatiques de fréquence variable le plus souvent bénins mais parfois très graves.

C'est pourquoi il nous est apparu intéressant d'évaluer les concentrations de Rifampicine dans les humeurs afin de contrôler leur taux et parallèlement d'effectuer un bilan biologique hépatique répété, ce que nous avons fait chez 45 tuberculeux du CHU de CAEN.

A propos de ces observations nous étudierons : le métabolisme, la diffusibilité et la tolérance de cet antituberculeux majeur, après avoir succinctement rappelé ses propriétés pharmacologiques et biologiques.

-:-:-:-

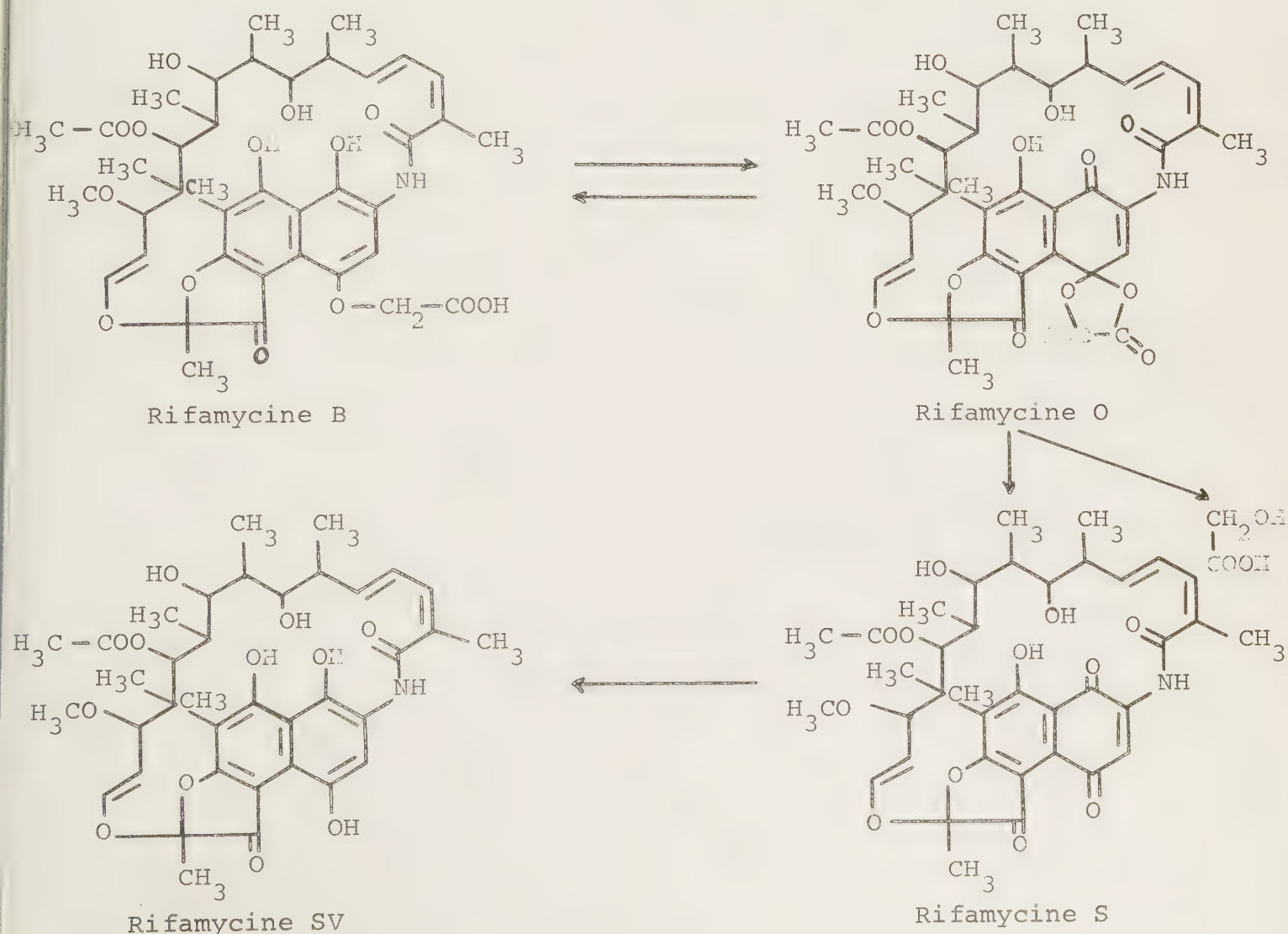
A) PHARMACOLOGIE

a) Découvertes des rifamycines

La Rifampicine est née de la découverte en 1957 du *Streptomyces mediterranei* isolé d'un échantillon de terre provenant de ST RAPHAEL. La culture de ce *Streptomyces* par Sensi contenait plusieurs substances appelées "Rifamycine" de grand pouvoir antibiotique, dont la Rifamycine B, mais elle était malheureusement instable.

b) Transformation en rifamycine S.V.

Ce produit a été transformé dans les laboratoires de recherche Lepetit par les mêmes auteurs, en rifamycine S.V. par activation, hydrolyse et réduction conduisant à la perte d'une molécule glycolique. La Rifocine est introduite en thérapeutique en 1962 comme antibiotique agissant en particulier sur les Gram+ et le Bacille de Koch. Mais son emploi est limité par l'absence d'absorption orale et par l'existence d'une concentration sérique efficace insuffisamment prolongée.



Aussi a-t-on recherché à obtenir un nouveau dérivé ayant :

- une absorption digestive
- une concentration sérique et tissulaire efficace et prolongée.
- un élargissement du spectre

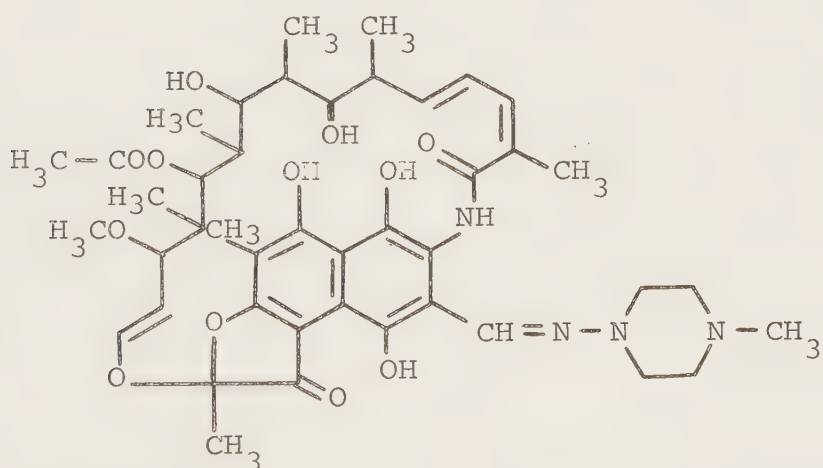
C'est aux travaux dirigés par Sensi, Maggi, Füresz, Pallanza et Arioli que l'on doit la mise au point d'un nouveau dérivé amino 4 méthyl pipérazine ou Rifamycine AMP: la Rifampicine.

c) Rifampicine : principales propriétés physico-chimiques

- Poudre cristalline, stable à la température ordinaire.
- Solubilité : facile dans le méthanol, le chloroforme et autres solvants organiques.
- Dans l'eau, elle est soluble dans une proportion de 0,28% à un pH de 7,5.

- Structure chimique :

elle est tout à fait originale et difficilement comparable aux autres antibiotiques. Son classement parmi ceux-ci est difficile et on peut la classer avec, Livio, Zeller et Cesto dans ce groupe très hétérogène des " Antibiotiques à nature aromatique contenant de l'azote ".



Structure chimique de la Rifampicine.

B) POUVOIR ANTIBIOTIQUE

1) Le mécanisme d'action

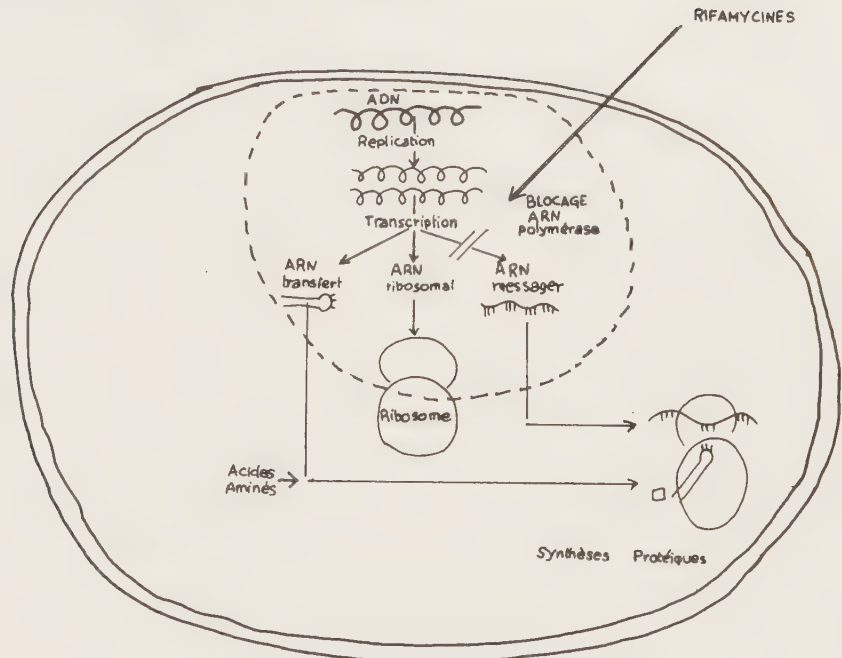


Fig1: Mécanisme d'action des rifamycines sur la cellule bactérienne.

Les rifamycines sont originales par leur mécanisme d'action sur la cellule bactérienne. Les auteurs comme Hartman et Umezawa (76) ont montré qu'elles inhibent la synthèse de l'ARN-messager, par blocage de l'activité de l'ARN-polymérase. L'action s'exerce lors de l'initiation de la synthèse de l'ARN messager. Le code génétique porté par le ADN ne peut être transcrit, la traduction du code (synthèse des protéines), à priori, ne peut avoir lieu. Cette action est spécifique sur les cellules bactériennes, ces antibiotiques étant inactifs sur l'ARN-polymérase des cellules animales. (8). D'autres produits ayant une action semblable sur cet enzyme, ont été découverts, mais ils sont actifs aussi bien sur les cellules bactériennes qu'humaines. Leur emploi est possible en cancérologie, il s'agit en particulier de l'actinomycine, la mitramycine, la chloromycine, la nogalomycine: Gladys, L. Hobby (63-64)

L'activité envers certains virus est connue et la rifampicine appartient à ce très petit nombre de drogues qui possèdent un pouvoir bloquant la synthèse virale sans léser la cellule hôte. (15-37-138-139)

2) Pouvoir antibactérien

Le spectre antibactérien de la rifampicine concerne les Gram + quelques Gram - et surtout les mycobactéries.

On peut envisager deux aspects :

a) Son action en dehors des mycobactéries

Elle a été étudiée par de nombreux auteurs - à titre d'exemple les travaux de Furez - (58-59-60-62)

Son activité : le tableau ci-dessous publié par J. F. Acar (1) résume les concentrations minimales inhibitrices* de la rifampicine sur les espèces bactériennes les plus fréquentes.

Espèces	CMI mcg/ml
Staphylocoque aureus	0,005 - 0,03
Streptocoque A	0,01 - 0,05
Streptocoque D	0,5 - 2
Neisseria gonorrhoeae	0,01 - 0,1
Escherichia coli	8 - 16
Salmonella	4 - 8
Proteus	2 - 8
Klebsiella	8 - 32
Pseudomonas	8 - 32
Hemophilus	0,1 - 1

Nous remarquons d'emblée la très grande sensibilité des Gram+, en particulier du staphylocoque doré. Les études in vitro et in vivo ont montré que la Rifampicine était un antibiotique très actif sur ce genre, il a en effet une CMI d'environ 0,005 mcg/ml soit dix fois plus active que la pénicilline G ou la Céphaloridine (CMI 0,05), 20 fois plus que l'ampicilline (CMI 0,1) . . (60)
L'activité contre les autres germes Gram+ est importante, comparable sur le pneumocoque à l'ampicilline ou aux céphalosporines.

* Lire désormais C.M.I.

Pour ces germes, les concentrations présentes dans les tissus tels que le parenchyme, les os, les amygdales, la salive sont nettement supérieures aux concentrations bactéricides habituellement admises. Toutefois, ces résultats peuvent être limités par la fréquence d'apparition de la résistance, que nous examinerons plus bas.

Dans les infections à Gram-, l'activité est plus réduite, mais néanmoins loin d'être négligeable, les CMI s'étendant entre 2 et 32 mg/ml et si, pour nombre d'entre eux les concentrations réalisées in vivo sont à la limite des CMI évaluée in vitro (mis à part les concentrations biliaires et à un moindre degré urinaires qui sont très importantes) pour les germes tel que le Proteus B, E Coli, Klebsiella, et pseudomonas, la Rifampicine est plus active que des antibiotiques comme la tétracycline, la céphaloridine et l'ampicilline. L'activité est essentiellement bactéricide sur les germes Gram+ et aussi sur les Gram-. L'étude sur E. Coli K I a montré que la mortalité était rapide, sans période de latence dépendant de la dose employée.

Cependant 2 facteurs limitent son utilisation contre ces germes :

Les résistances bactériennes -

Le premier est l'importante fréquence d'apparition de bactéries résistantes. L'étude in vitro (1) a permis de montrer l'existence d'un taux de mutation relativement élevé ($2,8 \times 10^{-8}$ pour la souche de staphylocoque 209 p). Ceci explique la présence de quelques germes résistants pour des populations infectantes de 10^8 bactéries. Ces germes sont à l'origine d'échecs. Cette menace est surtout élevée dans les infections où existe un grand nombre de bactéries par ml : infections urinaires en particulier. Les mutants résistants observés in vitro sont stables, les souches restent résistantes, même conservées plusieurs mois. Cette résistance est totale, les bactéries se développent dans un milieu contenant plus de 500 mcg/ml de rifampicine. Dans une série de 19 malades étudiée par Acar (1) 13 échecs

dûs à ce phénomène ont été observés. La vitesse de sélection (remplacement d'une population sensible par la population résistante) a été de 1 à 3 jours pour les infections urinaires un jour dans les infections digestives, 5 jours dans les infections suppurées (pariétales ou pleurales).

Ce facteur implique l'utilisation en association avec d'autres antibiotiques de la Rifampicine, mais cet usage a dû être soumis à des tests afin de ne pas pratiquer d'association malencontreuse. Ainsi Baudens et Chabbert (14) montrent que la Rifampicine a une action :

- antagoniste avec :
 - les pénicillines
 - les céphalosporines
 - l'acide nalixidique
- synergique avec :
 - les tétracyclines
 - la colistine
 - la polymyxine B

indifférente avec les autres antibiotiques courants

L'emploi réservé de la Rifampicine

Le deuxième facteur, bien sûr, est la restriction volontaire de l'usage de la Rifampicine dans les infections bactériennes en dehors de la tuberculose étant donné son activité anti bacillaire spécifique. Aussi n'est-elle utilisée qu'exceptionnellement contre ces germes dits " banaux ", dans des cas particulièrement désespérés comme les infections à souches de staphylocoques dorés multi-résistants (septicémies, endocardites (1-12-13-53-66) un examen clinique et paraclinique ayant éliminé par ailleurs une tuberculose.

b) Activité sur les mycobactéries

Cette activité antituberculeuse comment peut-on l'estimer ?

Quelle est sa place parmi les autres antibacillaires ?

Pouvoir bactéricide in vitro

L'étude expérimentale de l'activité de la Rifampicine a été étudiée très tôt par de nombreux auteurs mais plus particulièrement par F. Rist et N. Grumbach (68) et Verbist (151-152-153) , Tacquet (144-145)

In vitro ces auteurs ont démontré que cet antibiotique possède un puissant pouvoir bactéricide vis-à-vis des bacilles tuberculeux humains résistants à plusieurs substances antibacillaires autres que celle du groupe des Rifampicines. 80% environ des souches étudiées de mycobactérium tuberculosis étaient sensibles à 1 mcg/ml de Rifampicine la même concentration inhibait les bacilles tuberculeux bovins, la moitié suffisait pour les souches de BCG ; enfin 80 à 100 % des souches de mycobactéries atypiques pathogènes (Myc. Kansassi Avium. Scrofulaceum) étaient stérilisés par 5 mg/ml. Les mycobactéries atypiques non pathogènes sont généralement moins sensibles.

Pouvoir bactéricide in vivo

Les expérimentations in vivo n'ont fait que confirmer ces résultats. Ainsi administrée seule à la souris, la rifampicine est plus active que l'INH à dose comparable ; Rist et Grumbach ont montré qu'après trois mois d'utilisation dans des conditions identiques, il existe 26% des animaux stérilisés avec la Rifampicine, alors qu'aucun animal traité par l'INH n'est négativé ; or le comportement de la Rifampicine dans l'organisme humain est semblable à celui observé chez la souris (110)

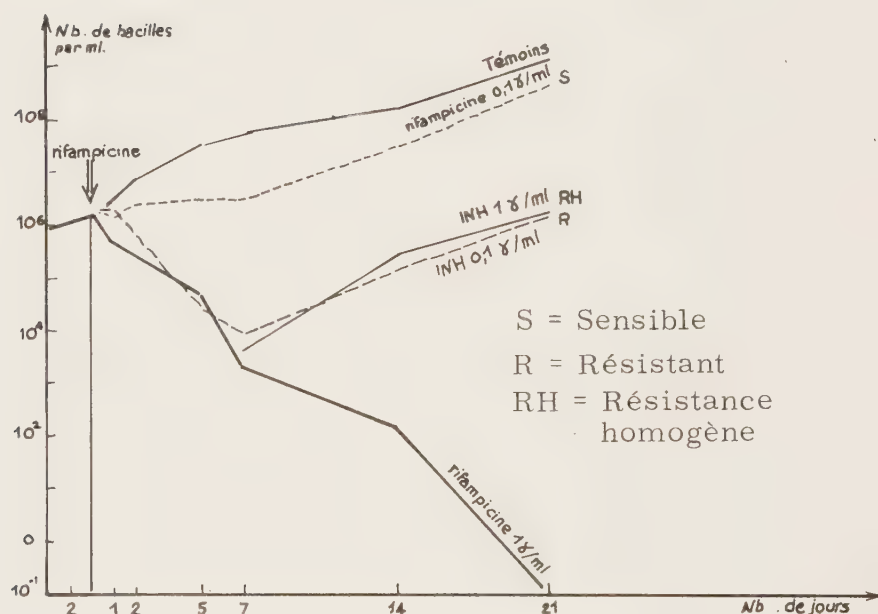
Il est un facteur très important à considérer : celui de la résistance des mycobactéries. Elles se comportent en effet vis-à-vis de la Rifampicine comme envers tous les autres antibiotiques.

- En premier lieu, la Rifampicine ne possède aucune résistance croisée avec les autres antituberculeux.

La résistance est croisée par contre dans le groupe des rifamycines.

En ce qui concerne le taux de mutation des souches sensibles vers la résistance, il a été évalué à 10^{-8} (10^{-6} pour l'isoniazide et au-delà pour les autres antibiotiques) ; c'est à la bactéricidie et à la rareté des variants résistants qu'il faut attribuer la stérilisation totale obtenue in vitro avec 1 mcg/ml de rifampicine alors que pour 1 mcg/ml d'INH la diminution du nombre de bacilles sensibles est rapidement annulée par le développement des variants résistants (cf fig. 2)

Fig. 2 : culture de mycobacterium tuberculosis H 37 Rv - numération et sensibilité des bacilles isolés au cours de l'expérience d'après F. Grunbach et N. Riot.



Cependant des cas de résistance sont relevés dans la littérature; elle n'est acquise en général qu'après le 60^e jour de traitement et dans la majorité des cas lorsqu'il s'agit de monothérapie ou de traitement mal conduit.

Les résistances primaires sont exceptionnelles en général elles concernent quelques mycobactéries atypiques saprophytes. Cette résistance apparaît rapidement, totalement et définitivement, les bacilles ainsi

sélectionnés peuvent se développer en présence de 40 mcg/ml voir 500 mcg/ml de Rifampicine.

Nous pouvons donc conclure qu'expérimentalement, la Rifampicine est douée d'un pouvoir bactéricide antibacillaire très grand et n'induit qu'un nombre de mutants résistants faibles.

Bien sûr, il est indispensable de pratiquer une polychimiothérapie; les autres drogues associées n'auront d'ailleurs que peu de bacilles à combattre et seront donc d'autant plus efficaces.

Mais si ces faits expérimentaux mettent cette drogue au premier plan des antituberculeux majeurs, c'est chez l'homme que se fonde, en dernière analyse, l'efficacité du médicament; il existe un problème, imprécis à notre connaissance : celui de la concentration sérique efficace. On admet une valeur moyenne de 5 mcg / ml; elle était déduite des concentrations sériques humaines et animales et d'une expérimentation animale en monothérapie de Mme Grumbach (29). Nous pensons en particulier avec Raultin de la Roy (124) que cette valeur est forte. Les récents travaux de Canetti (32) concernant un classement des drogues antituberculeuses selon le taux sanguin chez l'homme nous le confirment.

Cette étude avait comme objectif de calculer après administration de drogue antibacillaire à dose habituelle (600 mg pour rifampicine)

- la dilution inhibitrice minimale du sérum (DIM)
- la concentration inhibitrice minimale du sérum
- le coefficient de dépassement (Cd) se définissant comme le rapport entre la moyenne des taux sériques pour un temps donné et la moyenne de C I M in vitro.

La C.I.M. est effectué pour 10 souches bacillaires sauvages.

Les dosages : le germe test utilisé est le bacille tuberculeux.

Pour la rifampicine : le D. I. M. est,

de 1/128 à 1/256 à la 3è heure

1/128 à 1/74 à la 6è heure

la C. I. M.

0, 14 mcg / ml

les dosages de :

13,1 mcg/ml à la 3^e heure

7,5 mcg/ml à la 6^e heure

Cd :

94 à la 3^e heure

54 à la 6^e heure

soit un coefficient moyen de 74.

Le coefficient de dépassement de la rifampicine est de loin le plus élevé. Le tableau suivant nous le montre

TABLEAU -

Coefficients de dépassement (1) de la 3^e heure, de la 6^e heure, et moyens, des drogues antibacillaires bactéricides.

Drogue	Dose (2)	Coefficient de dépassement		
		3 ^e heure	6 ^e heure	Moyen
Rifampicine	0,6	94	54	74
Isoniazide	0,2	37	17	27
Ethionamide	0,5	5,2	6,9	6,1
Ethambutol	1	6,3	3,2	4,7
Cyclosérine	0,25	3,1	3	3
Kanamycine	1	87	32	59
Streptomycine	1	51	25	38
Capréomycine	1	10	7,1	8,5
Viomycine	1	5	3	4
(1) pour définition , voir texte				
(2) en grammes.				

Le classement des drogues ainsi obtenu a été confronté avec celui que l'on obtient en évaluant les drogues selon leur efficacité clinique. Il est apparu que les coefficients de dépassement permettent bien de situer les différents médicaments à condition de bien tenir compte de leur nature bactéricide ou bactériostatique et de leur degré d'activité sur les bacilles intracellulaires.

La préparation de la Rifampicine a posé des problèmes quant aux différences d'activité in vitro et in vivo par rapport à la substance mère. L'activité de la Rifampicine in vitro sur le BK est, dix fois moins élevée que celle de la Rifamycine SV. Par contre chez le cobaye, un effet thérapeutique identique est obtenu avec 10 mg/kg de rifamycine ou 40 mg/kg de rifampicine. Curci Ninni Scoles (47) nous l'ont montré. Les mêmes rapports ont été retrouvés chez l'homme, 10 mg/kg de Rifampicine étant plus actifs que 40 mg/Kg de Rifamycine SV par voie intraveineuse. Ces différences entre ces deux médicaments sont dues aux propriétés particulières du métabolisme de la Rifampicine. Elles ont été à l'origine du choix de ce produit parmi les autres dérivés étudiés. Afin de mieux le comprendre nous verrons successivement son métabolisme hépatique, la fixation de la Rifampicine par les protéines du plasma, et son mode d'élimination.

1) Métabolisme hépatique

Les concentrations hépatiques de Rifampicine et son excrétion biliaire ont été étudiées par rapport aux autres dérivés, en particulier par Kéberlé (127), sur des foies de rattes isolés et perfusés, par Schiatti (134), sur des animaux canulés, par Curci (47) chez le rat et le cobaye, ils ont ainsi montré :

- l'existence d'une accumulation précoce et importante de Rifampicine dans le foie, son taux atteignant 30 mcg/g foie.

- L'excrétion hépatique par voie biliaire est très importante mais elle apparaît saturée à partir d'un seuil correspondant environ à 40 mg/kg (72) les taux sériques montent alors très rapidement. La Rifampicine se trouve très concentrée dans la bile (jusqu'à 500 mcg/ml). Une fois arrivé dans le duodénum, ce produit est absorbé en partie par la muqueuse intestinale et renvoyé dans la circulation générale. Il existe donc un véritable cycle entéro hépatique responsable de l'activité in vivo du médicament en prolongeant les concentrations efficaces de produit dans le sérum. Son importance a été démontrée en provoquant une fistule biliaire externe, empêchant l'écoulement de la bile dans le duodénum et rompant le cycle entéro-hépatique; il résultait une chute brutale

et importante des taux sanguins que le schéma suivant emprunté à Curci - Loscalzo (50) permet d'objectiver

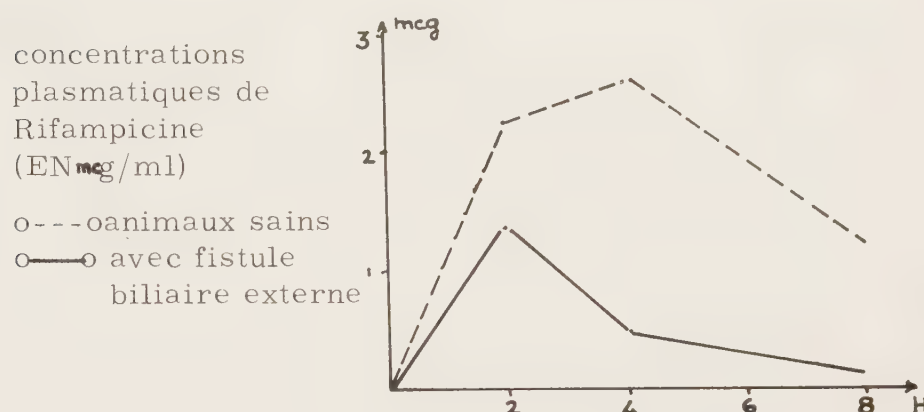
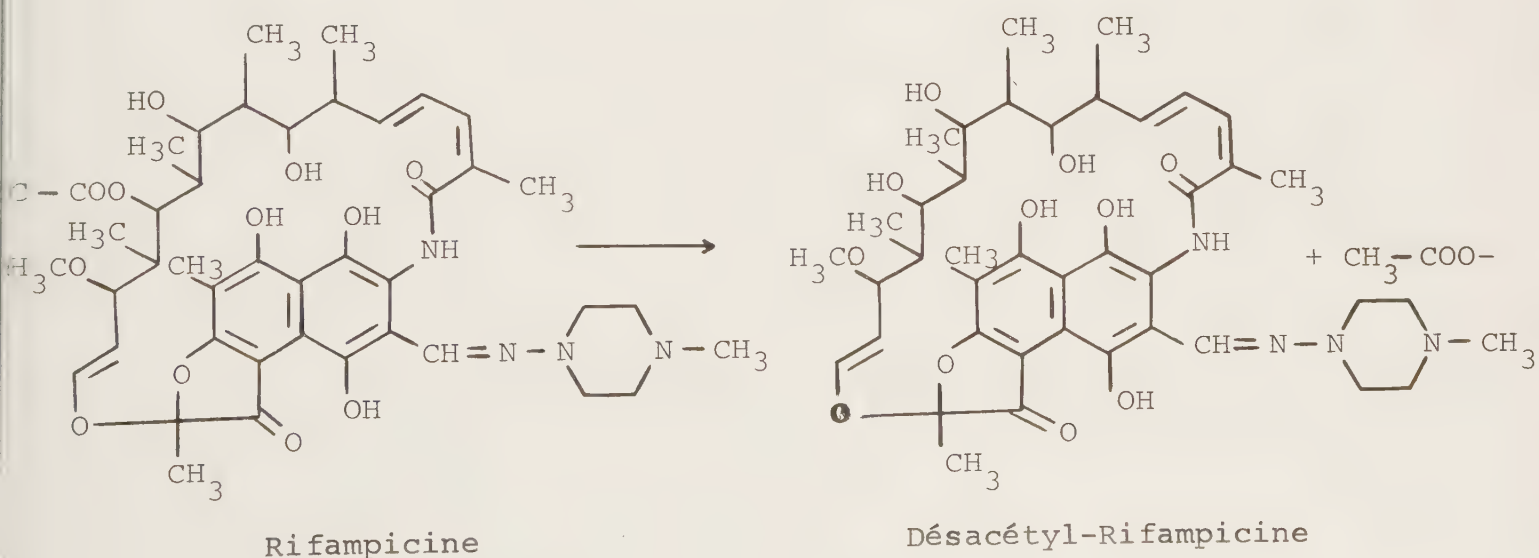


Fig. 3 - Cycle entéro-hépatique dans le rat.

Dose : 10 mg/kg
(par voie orale)

Des études plus récentes ont permis de préciser les phénomènes chimiques se produisant sur la Rifampicine dans le foie. C'est en particulier Furez et Maggi (59-60-95) qui ont analysé la Rifampicine éliminée par la bile chez 4 sujets opérés et porteurs de canule.

Ils ont démontré qu'il existait une désacétylation du produit.



Cette désacétylation atteignant 50 % à la 3^è h. est quasi complète 6 heures après l'ingestion.

Ce mécanisme biochimique se produit au niveau des hépatocytes dans les ribosomes il est à l'origine de la stimulation enzymatique hépatique.

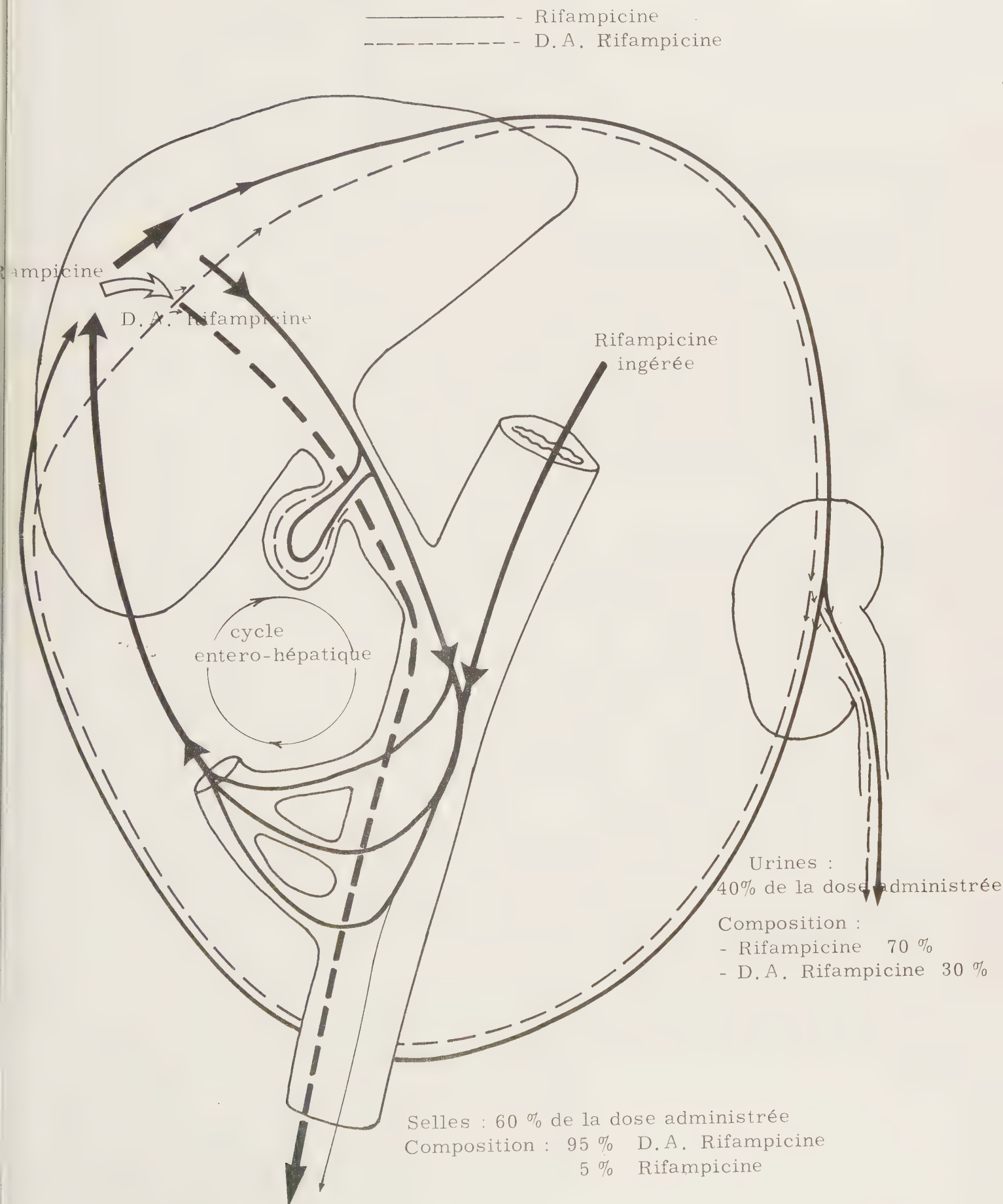
Si l'activité envers le BK de la désacétyl-Rifampicine * est peu différente de la Rifampicine, son métabolisme n'a pas les mêmes caractéristiques. Excrétée par la bile dans l'intestin, sa réabsorption vers la circulation générale est presque nulle. Il n'existe pas de cycle entéro-hépatique, la désacétyl-Rifampicine véhiculée par la bile est éliminée par les selles.

Ainsi le maintien des taux sanguins est dû à la seule partie non désacétylée, lorsque vers la 6^{ème} heure ou 8^{ème} heure après la prise du médicament il n'en reste plus ; la réabsorption intestinale devient insignifiante ce qui explique la chute rapide des taux sanguins. Ces derniers seront fonction de la capacité de désacétylation de la Rifampicine ; l'élimination du produit est d'autant plus rapide que cette capacité est grande.

Alors que la Rifamycine SV est éliminée de façon massive et définitive dans la bile, sans aucune réabsorption, la Rifampicine est concentrée dans le foie jusqu'à un certain taux, elle est désacétylée et éliminée par la bile, seule la partie non désacétylée est réabsorbée dans la circulation générale au niveau de l'intestin grêle ; le foie agit comme un véritable régulateur.

* Désacétyl Rifampicine : lire désormais
D.A. Rifampicine.

Fig. 4 - Métabolisme de la Rifampicine -



2) Mode de fixation sur les protéines du plasma

Les différences pharmacocinétiques n'expliquent que partiellement l'activité plus élevée in vivo de la Rifampicine par rapport à la Rifamycine SV. En effet un taux constant de 5 à 10 mcg/ml de Rifampicine est plus efficace que 30 mcg de Rifamycine SV.

Curci, Ninni, Scoles, (47) ont expliqué ce fait par le mode de liaison de la Rifampicine sur les protéines vectrices du plasma.

Dans le plasma les médicaments sont toujours fixés, dans une proportion plus ou moins grande aux protéines plasmatiques, l'autre fraction reste libre ; ce degré de fixation est identique pour la Rifampicine et la Rifamycine SV, elle est de l'ordre de 85%. Mais il existe une différence physique essentielle des fractions non fixées ; elle est presque entièrement ionisée pour la Rifamycine SV, donc peu active, alors qu'elle ne l'est pas du tout pour la Rifampicine, ce qui explique sa grande efficacité. Ces valeurs sont résumées le tableau suivant publié par Curci (47)

	<u>Rifamycine SV</u>	<u>Rifampicine</u>
a) fraction fixée par protéine.....	85 %	85 %
b) fraction libre.....	15 %	15 %
- ionisée : non diffusible	13 %	0,6 %
- ionisée : diffusible....	2 %	14,4 %

3) Les émonctoires de la Rifampicine

L'élimination de la Rifampicine se fait par deux voies principales : rénale et intestinale de façon variable selon la capacité de désacétylation du foie, les taux sériques, l'état hépato-biliaire et rénal.

Schématiquement les 60 % environ de la rifampicine ingérée sont éliminés par les selles. Cette élimination se fait essentiellement (90%) sous la forme désacétylée.

L'autre partie sera éliminée par le rein. La proportion de Rifampicine désacétylée y est moindre (30%) environ. cf fig. 4
SUNAHARA (135) a étudié les métabolites urinaires de la Rifampicine résumés dans le schéma suivant

Métabolites dans les urines humaines

Rifampicine	- Oxydation	- Rifampicinquinone (violet)
	- Hydrolyse	- 3 formylrifamycine SV (rouge)
	- Désacétylation	- Désacétylrifampicine (orangé)
	-oxydation	- D.A rifampicinquinone(violet)
	- hydrolyse	- 3 formyl DA rifampicine(rouge)
		- 3 métabolites inconnus (pigment jaune, rose, composé).
		- Rifampicine (orangé)

30 à 60 % du médicament sont éliminés par cette voie. Il est responsable de la coloration rougeâtre des urines, elle apparait lorsque son taux dépasse 50 mcg/ml. Enfin, il existe une faible élimination par la sueur et occasionnellement par les voies lacrymales ; les larmes pouvant prendre alors une teinte rosée.

L'élimination de la Rifampicine est donc retardée, par son cycle entéro-hépatique, ce qui permet de conserver des concentrations humorales efficaces pendant un temps convenable.

D) TOLERANCE DE LA RIFAMPICINE

La tolérance du produit est dans l'ensemble assez bonne , cependant, les troubles hépatiques qui peuvent intervenir en cours de traitement, centrent tout l'intérêt et prêtent encore à discussion.

Les autres troubles sont exceptionnels. Quelques accidents cutanés, hématologiques, essentiellement à type de thrombocytopénie ont été décrits par Blajchman (20). Des troubles neurologiques mineurs ont été parfois observés : céphalées, photophobie ; tous ces incidents sont transitoires, cédant rapidement après diminution des doses.

Les troubles digestifs et hépatiques dominent donc le problème de la tolérance de ce médicament; de nombreux travaux y ont été consacrés ; on peut citer , ceux de Lesobre (92), Morère (100 à 103), Constans (40, 41, 42), Brocard (25), Decroix (52), Taquet (145) , Oury (111), Pieron (114 - 115), Chevrel (36), Marche (83-98), Guillermand (74).

Les troubles digestifs se manifestent essentiellement par une anorexie, un état nauséux plus ou moins permanent, accompagné parfois de vomissements ou de douleurs abdominales à prédominance épigastrique. Ces anomalies regressent le plus souvent après diminution des doses ou arrêt momentané du traitement. Cependant et c'est en particulier Marche qui le signale (98), ces signes peuvent être prémonitoires à l'apparition de l'ictère surtout en ce qui concerne l'anorexie.

Les perturbations hépatiques proprement dites, survenant chez un malade traité par plusieurs antituberculeux dont la rifampicine, posent un problème étiologique difficile, qu'elles se manifestent cliniquement par un ictère ou que la traduction ne soit que biologique.

Les étiologies à discuter sont nombreuses :

- hépatite virale
- hépatite médicamenteuse provoquée par un autre produit
- enfin hépatite due à la rifampicine associée ou non à l'INH.

A propos de la survenue de ces ictères plusieurs remarques sont à faire.

a) Circonstances et délai d'apparition

Le délai d'apparition se situe le plus souvent entre 1 et 3 semaines (91). Cependant des ictères apparaissant après plusieurs mois de traitement ont été décrits, mais la rifampicine n'a jamais pu être formellement incriminée. Précédés assez souvent d'anorexie et d'un état nauséux, il n'a été constaté ni fièvre, ni éruption prurigineuse, ni arthralgie.

b) Une hépatotoxicité propre difficile à démontrer

L'hépatotoxicité de la rifampicine employée seule est assez difficile à mettre en évidence aussi bien chez la souris et chez le cobaye (82) que chez l'homme puisque son emploi en monothérapie se complique exceptionnellement d'ictère; le seul cas, fut publié par Taquet (145), et concernait un diabétique traité par la carbutamide, dont on connaît l'effet cholestatique. Cette étude concernait cependant plus de 200 malades.

c) La rifampicine en polychimiothérapie a un
potentiel ictérogène indéniable

Le tableau suivant, emprunté à Pieron (115) résume la fréquence de ces ictères relevés dans la littérature.

Auteurs	Nbre de malades	Nbre d'ictères
Barré	50	8 (16%)
Brocard	40	2 (5%)
Constans	56	3 (5,4%)
Coury	100	3 (3%)
Delaude	31	2 (6,5%)
Fréour	45	6 (13,3%)
Kalb	24	4 (16,6%)
Le Cam et Charpin	246	2 (0,9%)
Lesobre	50	13 (26%) dont 4 mortels
Lucchesi	90	5 (5,5%)
Morere	51	5 (9,8%)
Oury	123	13 (10,6%)
Plomteux	22	4 (18,1%)
Tacquet	40	4 (10%)
Brouet	626	32 (5,1%) dont 7 mortels
Guillermant	748	30 (4%) dont 8 mortels
Pieron	292	9 (3%) dont 2 mortels

leur fréquence varie donc pour ces auteurs, de 3 à 26% les différences sont donc importantes. Sur l'ensemble des malades traités, le taux moyen en France est d'environ 4 à 5 %. Pour les toxicologues un tel pourcentage est significatif et il ne peut s'agir de coïncidence.

Le mécanisme par lequel interviendrait la rifampicine ou plutôt l'association rifampicine INH, n'est pas encore établi de façon précise et on en est réduit à des hypothèses fondées sur des constatations pharmacologiques.

- accumulation hépatique de la rifampicine facilement saturée
- élimination biliaire sous les deux formes : rifampicine et rifampicine désacétylée.
- augmentation progressive de la DA rifampicine (100% à la 6^è heure) dans la bile.

Caulin (35) a rappelé la succession du métabolisme hépatocytaire :

- le transport sérique
- la traversée membranaire, entrée dans la cellule hépatocytaire.
- la fixation sur des protéines de transport intracytoplasmique : compétition possible BSP et bilirubine.
- réactions chimiques contrôlées par un double système enzymatique comprenant :
 - a) le système reticulo intracytoplasmique ; il empêche normalement l'accumulation de la rifampicine. A ce niveau existe une compétition avec la bilirubine
 - b) le système cytoplasmique et microsomial : il permet en particulier l'acétylation de l'INH. A forte dose ce médicament peut s'accompagner de lésions de cytolyse chez l'animal comme chez l'homme (9-54)
- excrétion de la substance métabolisée dans les canalicules biliaires.

On comprend alors la possibilité :

- 1) d'apparition d'ictère par compétition s'exerçant sur l'hépatocyte entre la rifampicine et les anions organiques choléphiles comme la BSP et la bilirubine (33). L'augmentation de la bilirubine conjuguée et non conjuguée est alors nette. On peut estimer qu'il s'agit d'anomalies fonctionnelles en relation directe avec la posologie et toujours réversible à l'arrêt du traitement.
- 2) un autre phénomène est incriminé: l'activité du système cytoplasmique et microsomial hépatique pourrait étant donné la présence de rifampicine se trouver diminuée ; il empêcherait l'acétylation de l'isoniazide de se faire à un taux convenable, de telle sorte que les concentrations d'INH dans le sérum augmentent, deviennent toxiques pour le foie et provoquent une cytolyse. Mais, à cette hypothèse, un argument peut être opposé : la manifestation habituelle du surdosage chez l'homme de l'INH n'est pas hépatique mais d'abord neurologique et la fréquence de tels accidents n'est pas accrue lors d'association des deux médicaments.

Dans l'état actuel de nos connaissances l'association rifampicine INH peut créer une hépatite qui n'est pas une simple cholestase, que seul, le mécanisme compétitif ne peut expliquer puisqu'il s'agit d'une hépatite toxique cytolytique et cholestatique, ces lésions hépatocellulaires ayant été constatées chez l'homme et chez l'animal (103), (98), (54), (9).

d) La notion du surdosage

La notion de surdosage est à retenir, et plus que la dose quotidienne, la quantité de rifampicine dans le sérum et son évolution au cours du nycthémère sont importantes, ce point sera examiné dans l'interprétation de nos résultats.

e) Le terrain

Le nombre des tares viscérales préexistantes est d'ordinaire très important ; c'est en particulier :

- la cirrhose hépatique, les cas publiés jusqu'ici comportent le plus souvent , soit un éthylysme avéré, ce qui explique peut être la grande fréquence de cet accident en France, soit des perturbations hépatiques préexistantes (36), (98), (102-103).
- l'existence d'une lithiase biliaire

Constans (39) insiste sur le fait que les ictères apparaissent le plus souvent chez des gens âgés tarés, dénutris, chez les insuffisants rénaux souvent soumis à un surdosage , chez les diabétiques

Enfin dans la série de Morère (102-103) et dans celle de Caroli (34) , a été mise en évidence et de façon hautement significative, l'association antigène Australia-ictère.

f) Les examens complémentaires

Afin d'éviter les répétitions ce chapitre sera détaillé lors de la discussion de nos résultats.

g) L'évolution

L'évolution de ces ictères est variable et demeure imprévisible .

- dans la plupart des cas, il s'agit d'ictère bénin, apparaissant, nous l'avons dit, dans les 3èmes semaines du traitement en général, il s'agit d'un ictère discret ou d'un subictère avec urines foncées et selles plus ou moins décolorées, d'apparition progressive et le plus souvent nu. Le foie et la rate sont de volume normal. Tous ces signes disparaissent en quelques jours, au plus quelques semaines, après arrêt du traitement ou diminution des doses.

- Dans 13 % des cas publiés, et malgré un début banal, l'évolution se fait vers un coma hépatique et la mort dans un tableau d'ictère grave associant en particulier une atrophie hépatique, des hémorragies digestives et un effondrement des facteurs de coagulation de l'albumine et du cholestérol (36) (103) (92) (98). Si nous reprenons les observations publiées par Lesobre, Morère et Tacquet, il est difficile, sauf dans un cas, de rendre la rifampicine responsable de l'évolution, ces malades étant porteurs de cirrhose décompensée, de diabète ou de cancer du foie. Beaucoup plus troublante est la dernière observation de Lesobre où apparaît un ictère mortel chez une femme de 49 ans, après 9 jours de traitement comprenant rifampicine 900 mg, INH 450 mg, éthambutol 1g, la vérification anatomique ayant montré l'absence de cirrhose et l'existence d'une nécrose cellulaire hépatique (92).

II - TAUX HUMORAUX DE RIFAMPICINE

Avant d'examiner et de discuter les résultats que nous avons obtenus, il est nécessaire de préciser le matériel et les méthodes utilisés.

1) LE MATERIEL

Nos 45 malades sont tous des hommes d'âge variant entre 20 et 70 ans atteints de tuberculose, dans la plupart des cas pulmonaires d'assez grande gravité, soignés au pavillon de phthisiologie du CHU de CAEN entre Octobre 70 et Octobre 71. (cf : tableaux pages suivantes).

La dose standard de rifampicine choisie est de 600 mg par jour en une seule prise : posologie actuellement admise par l'ensemble des auteurs pour le traitement d'une tuberculose pulmonaire commune chez un adulte non taré.

Nous avons varié l'horaire de la prise du médicament :

Les malades prennent leur petit déjeuner vers 7 h 30 et le déjeuner vers 11 h 30.

- le groupe A - reçoit la rifampicine à 6 h 30

- le groupe B - " " " 9 h 30

ceci afin de juger d'une éventuelle interférence de la réplétion gastrique sur les concentrations in vivo.

- Nous avons éliminé de cette étude, quelques malades indisciplinés. De plus la prise effective du médicament était à chaque fois contrôlée par un membre du personnel soignant.

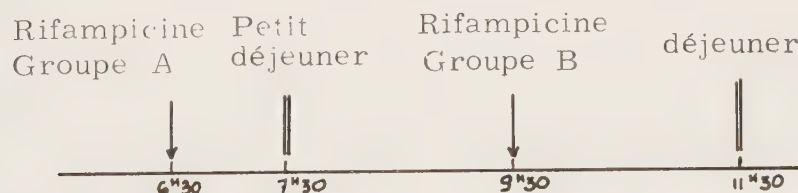


Fig. 5

Enfin cette dose a été modifiée exceptionnellement pour quelques malades à 300 mg et 900 mg afin d'observer les variations obtenues.

2)

METHODES

a) Rythme des dosages

L'horaire des prélèvements de sang pour dosage sérique a été choisi arbitrairement.

Pour réaliser les courbes sur 24 h lors de la 1ère prise du médicament, nous avons choisi 4 dosages, selon le rythme suivant :

heure +3, +6, +11, +24.

Afin de suivre l'évolution des taux en cours de traitement nous avons conservé les résultats des 3^e et 6^e heures, ceux des deux derniers prélèvements étant le plus souvent très faibles et peu significatifs. Nous avons effectué ces dosages toutes les semaines, pendant 3 semaines, puis tous les 15 jours. Nous avons dosé la rifampicine dans les urines, le liquide pleural, le L. C. R. pour quelques observations.

Parallèlement était effectué un bilan biologique : des tests d'exploration hépatique ont été systématiquement faits avant le début de traitement, puis tous les mois, pendant sa durée. Il comprenait les paramètres ci- près :

- transaminases SGPT, fer sérique
- phosphates alcalines - électrophorèse
- bilirubine libre et conjuguée
- test de flocculation : Mac Lagan - Gros
- taux de prothrombine - Cholestérol

b) Méthode de dosage

Il s'agit d'une technique microbiologique, les autres méthodes en particulier spectrophotométriques, ne sont pas valables pour les titrages de la rifampicine dans le sérum en raison de la présence de bilirubine, par contre, elles peuvent être utilisées dans certains dosages en particulier urinaires.

C'est une méthode de diffusion en gélose de Heatley, modifiée par Chabbert et Boulingre, reprise par Porven et Canetti, (120) puis au laboratoire de Bactériologie du CHU de CAEN. Elle consiste à mesurer le diamètre du cercle d'inhibition sur une culture homogène bactérienne réalisée en masse dans la gélose par des disques imprégnés de sérum à tester et à calculer le taux d'antibiotiques contenu dans le sérum par référence à une gamme étalon.

1) Le milieu de culture

Gélose Muller-Hinton coulée non pas en boîte de Pétri mais sur une plaque de verre pour augmenter la surface de culture donc du nombre de dosages dans des conditions identiques.

2) Le germe test

L'ensemencement est effectué avec les spores de *Bacillus Brevis* (Institut Pasteur N° 5122).

Ce germe, sur lequel la rifampicine est très active, est résistant en particulier à l'éthambutol, l'INH et la Strepto. Cette résistance a été testée au Laboratoire de Bactériologie du CHU à CAEN.

- pour l'éthambutol la pousse de *Bacillus Brevis* n'était pas perturbée pour des concentrations de 0,1 à 100 mcg/ml elle était légèrement plus faible pour une concentration de 1000 mcg.
- de même pour l'INH, la croissance était normale malgré une concentration de 0,1 à 100 mcg/ml. Pour 1000 mcg la croissance était difficile et faible.

3) La gamme étalon

Elle est réalisée à partir d'une solution mère de rifampicine dans de l'éthylène glycol contenant 1 mg/ml. Des dilutions sont effectuées dans une solution préparée de la manière suivante :

- 50 % de substance tampon phosphate à pH 6
- 50 % de sérum de poulain pur.

La solution tampon est formée d'un mélange de :

438,5 ml de solution A
61,5 ml de solution B

Solution A - comprend :

- 4,54 g de $\text{P}_0_4 \text{H}_2 \text{K}$ (phosphate monossodique de potassium)
- 500 ml H_2O

Solution B - comprend :

- 2,97 g de $\text{P}_0_4 \text{H}_2 \text{Na}$ (phosphate disodique de sodium)
- 250 ml qSP H_2O

Les concentrations examinées dans la gamme étalon sont les suivantes :

20 mcg - 15 mcg - 10 mcg - 5 mcg - 2,5 mcg - 1,25 mcg
0,60 mcg - 0,30 mcg.

4) Les sérums à tester

a - Prélèvements -

20 cc de sérum sont prélevés stérilement au moyen d'une seringue à usage unique, le transvasement se fait près d'une flamme dans un tube stérile ne contenant aucun anticoagulant. Le sérum est décanté et centrifugé. Ainsi préparé et conservé à + 4° Furesza pu montrer qu'il restait parfaitement stable pendant au moins 5 jours, les dosages peuvent donc être groupés.

b - Dilution des sérums -

Le sérum est alors dilué au 1/5° et 1/10° dans le même tampon que la gamme étalon

5) Ensemencement

Un flacon de 80 ml de milieu de culture est fondu au bain marie puis ramené à 55° , il est ensemencé en masse avec 1 ml de la suspension de spores diluée au 1/4.

Le dispositif de culture est constitué d'une plaque de verre de 25 /25 cm sur laquelle on fixe par de la cellophane adhésive un cadre à 4 baguettes de verre de 22,5 x 2,5 x 0,8 cm. Le couvercle est constitué d'une plaque d'alliage inoxydable perforé de 16 trous de 2 mm de diamètre, et disposés en carré à 4 cm les uns des autres.

Le milieu de culture ensemencé est versé sur la plaque, placé de manière parfaitement horizontale et on opère un mouvement de va et vient afin de la recouvrir complètement.

Une fois la solidification obtenue, des disques de 9 mm de diamètre (Gauthier N° 110) sont plongés dans les solutions de la gamme étalon ou dans les dilutions des sérums à tester. (Le disque manié à la pince, est imprégné en le posant à la surface de l'échantillon et, est essoré au rebord du tube).

Ces disques sont alors appliqués sur la surface du milieu, à raison de 4 disques par dilution. La place de chaque disque est numérotée sur une feuille de papier quadrillé placée sous la plaque. 30 disques peuvent être ainsi répartis . La plaque est recouverte puis mise à l'étuve à 37°.

6) Lecture

Les diamètres d'inhibition sont mesurés avec un pied à coulisse (plusieurs mesures par cercle), après 24 h d'incubation.

La moyenne obtenue pour l'ensemble des 4 disques de chaque dilution est portée en ordonnée sur papier semi logarithmique.

La concentration de la drogue est portée en abscisse, on construit la courbe étalon (idéalement une droite). La concentration en rifampicine du sérum à tester est fournie par l'abscisse du point de la courbe qui a pour ordonnée le diamètre moyen des inhibitions produites par le sérum.

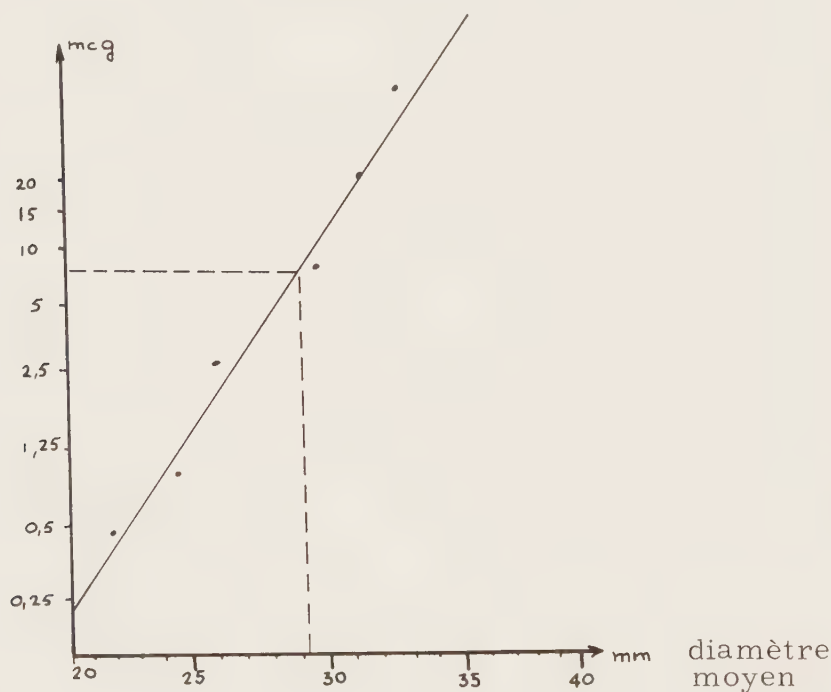


Fig. 6 - lecture des résultats.

- 1 - Construction courbe A à l'aide de la gamme étalon
- 2 - 29 mm étant le diamètre moyen des inhibitions produites par le sérum
- 3 - En reportant sur la ligne des ordonnées le point correspondant on obtient la concentration du sérum à tester.

3)

RESULTS

Nous avons rassemblé sur les pages suivantes les principaux résultats obtenus concernant cette étude.

Il a été mentionné :

- l'âge - il varie de 22 à 70 ans
- le poids
- l'atteinte tuberculeuse et le résumé clinique
- le traitement que nous avons divisé ainsi en 5 groupes -

Rifampicine 600 mg	- INH 450
" 600 mg	- INH 600
" 600 mg	- Ethambutol 1,2g
" 600 mg	- Ethambutol 1,2g - INH 600
" 600 mg	- INH 600 - Strepto 1 g

- les taux de rifampicine : nous avons retenu les dosages suivants :

Le 1er jour : 3 h - 6 h - 11 h - 24 h
après la première prise de
600 mg.

Les 2, 3, 5, 7, et 9^è semaines:
3 h et 6 h après la prise

- les bilans biologiques effectués :

avant le traitement, le 1er et 3^e mois

ils consistent en dosages des :

- transaminases
- du fer sérique
- de la bilirubine
- des phosphatases alcalines
- de la BSP
- des tests de floculation

les autres dosages effectués : le taux de prothrombine, l'électrophorese des protéines, le cholestérol, nous sont apparus peu significatifs et ne sont pas mentionnés.

Nous examinerons successivement :

- a) l'évolution des taux sériques pendant la journée
- b) l'évolution des taux sériques pendant la durée du traitement
- c) les variations du taux de rifampicine en fonction de l'association avec d'autres antituberculeux
- d) les variations en fonction de la dose administrée

- e) les taux relevés dans d'autres compartiments :
 - urines
 - LCR
 - liquide pleural
- f) les dosages biologiques de surveillance et leur corrélation clinique
- g) Rifampicémie et état hépatique antérieur -
Incidents thérapeutiques

-:-:-:-

TAUX SERIQUES

Numéro	Age	Poids	Résumé clinique - Incidents	Premier Jour				1 sem		2 sem		3 sem		5 sem		7 sem		9 sem	
				3 h	6 h	11 h	24 h	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6
1 DUV	44	54	Opacité axillaire G. - BK- Ethyl	2, 9	6, 8	2, 4	0, 5	3	6			5	7	7	8				
2 SOU	25	70	Pleurésie-BK-Arrêt pour gastral- gie	5, 3	5, 1	2, 15	0, 9												
3 PER	27	56	Pleurésie-sans BK- (mais ponction biopsie : tuberculose)	8, 7	5, 5	2, 5	0, 6	5	2	7	4	4	1	7	1				
4 MAL	38	56	Lobite supérieure D. - BK	0	0	0	0	5	1	6	2	4	1						
5 MAS	64	60	Excavation + Nodule - D - BK	3, 3	2, 2	1, 1	0	2	1	4	2	4	2	4	2	2	0	4	
6 MAR	63	52	Nodule sommet G-BK-Ethyl - Artérite	3, 5	8, 2	2, 4	0, 1	9	6	2	3	1	1	3	5	8	5	12	6
7 LAU	25	64	Pleurésie - BK	1, 6	3, 7			2	0	4	1	3	1	6	1	7	2	4	1
8 LAJ	22	50	Excavation bilatérale -BK	6, 1	2, 8	1, 3	0	5	4	3	2	3	2						
9 HAN	69	51	Excavation bilatérale - BK +	7, 2	1, 5	0, 3	0	7	1	10	8	10	5	7	4	17	11		
10 FOU	35	55	BK (culture) chez trachéotomisé	11	3	1	0	10	3	10	2	6	1	2	2	4	2		
11 FON	25	66	Excavation G - BK	6, 1	2, 7	0, 8	0	6	2	4	1	3	1	3	1	6	3	8	3
12 BIG	69	52	Excavation bilatérale - BK	6, 7	5, 2	2, 8	0, 8	12	9	1	3			3	2	7	5	8	7
13 GUE	22	60	Caverne (abcès)-BK-Trisomie 21	5, 5	2, 5	1, 3	0	5	2	4	1	3	2						
14 LAI	36	70	Nodule D - BK	3, 4	1, 7	0, 1	0	4	2	4	1	4	1	5	1	4	1	3	1

GRUPE II - TRATEMENT RIFAMPICINE 600 mg - INH 600

TAUX SERIQUES

Numéro	Âge	Poids	Résumé clinique - Incidents	Premier Jour				1 sem		2 sem		3 sem		5 sem		7 sem		9 sem	
				3 h	6 h	11 h	24 h	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6
15 MAR Ed	23	55	Excavation bilatérale - BK	7, 3	3, 2	0, 7	0	5	2	3	0	2	0	7	2	7	2	6	2
16 TAB	45	56	Excavation bilatérale- Ethyl- BK	5, 2	1, 7	1	0	8	4	9	4	8	3	7	3	7	3	2	2
17 LEHE	34	100	Tuberculose uro-génitale - BK	3, 7	2, 4	0, 7	0	4	3										
18 HOU	47	74	Hémoptysie - Caverne - BK	14	8, 7	2, 7	0	4	2	4	1								
19 FER	53	77	Hémoptysie - Caverne D - BK	5, 5	2, 5	0, 5	0	3	1	4	1	4	1	8	3	6	2		
20 DOU	46	73	Pleurésie -BK - Ethyl	8	4, 3	2, 3	0	4	3	4	2	3	1	4	3	5	3		
21 COL	37	69	Nodule D - BK	6, 1	2, 3	0, 5	0	5	1	3	0	4	1						
22 BAH	40	48	Excavation bilatérale - BK	6, 7	3, 3	1, 4	0	3	1	4	2	2	0	7	4	8	3	8	2
23 AUR	51	69	Excavation bilatérale - Ethyl - Phlébite	4, 3	1, 7	0, 3	0	4	2	5	2	5	2	8	2	8	3	4	1
24 AUL	68	56	Nodule D- Arrêt RIF. vomissements	4, 2	6, 3	2, 5	0, 5	5	5										
25 GAUT	22	56	Grosse caverne D - BK	7	7, 05	2, 1	0			4	3	3	2	6	4	5	2	3	2
26 MAUG			Excavation - BK	0, 2	2, 3	0, 2	0	0											
27 LER	45	42	Excavation-BK+Kooesophage-Ethyl	9, 8	4, 5	0, 9	0	4	0	6		6	2						
28 KEM	60	45	Nodules + bronchite chronique	9, 2	5, 7	2, 1	0	6	2	3	6	4	2						
29 HIN	50	80	1 culture BK + Nodule	4, 8	2, 7	0, 2	0, 2					5	1	4	1			2	1

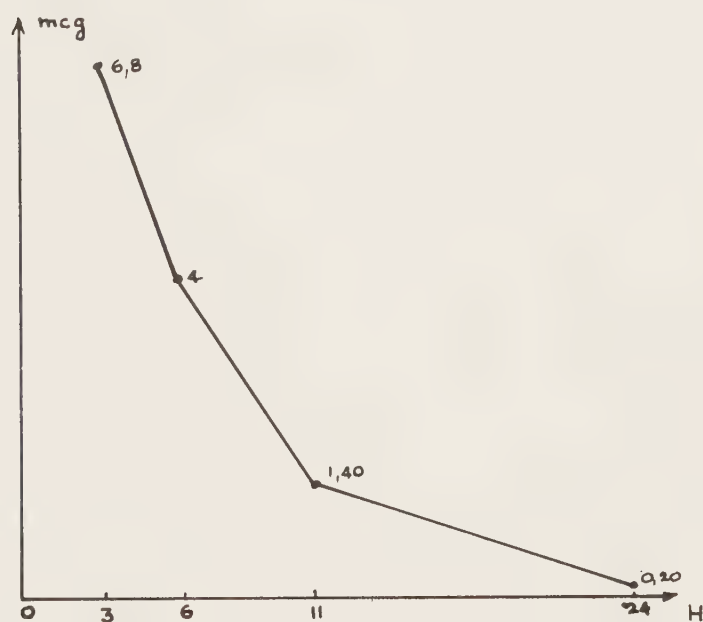
Numéro	Age	Poids	Résumé clinique - Incidents	Premier Jour				1 sem		2 sem		3 sem		5 sem		7 sem		9 sem	
				3 h	6 h	11 h	24 h	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6	3	6
GROUPE III - TRAITEMENT RIFAMPICINE 600 mg - ETHAMBUTOL 1,2 g																			
30 ROG	33	64	Nodule gauche - BK	5,3	1,6	0,2	0	3	1	5	2	5	2	4	2	5	2	4	1
31 MART	40		Hémoptysie - Excavation - BK	11,6	5,1	0,6	0	5	3	3	1	2	0						
32 LEM	42	84	Caverne - BK - Ethyl	13	7,2		0	8	4			3	1	2	0	4	1	6	3
33 GIL	56	51	Opacité - G. BK	3,4	2,9	2,2	0	10	4	2	3	2	0			7	4	7	3
GROUPE IV - TRAITEMENT RIFAMPICINE 600 - ETHAMB. 1,2 g - INH 600 ou 450																			
34 LEL	46	56	Rechute - Excavation des 2 sommets	7,5	2,7	0,2	0	6	2	4	1	6	2	6	2	10	2	9	2
35 MIC	38	41	Rechute	11,6	9,6			3	3	11	6	6	5						
36 DESN	66	52	Grosses excavations - Subictère 15ème jour	5,7	2,7	1,7	0	14	6	7									
37 POR	70	60	Rechute - Résistance à Rifamp.	12	6,1	3,8	1,2	8	4	12	1			9	4				
38 DESC	37	55	Tuberculose pulm. et urogénital	3,9	2,3	0,1	0	0	3	0	2	6	2	6	2	5	2	3	1
39 LEHR	70	75	Miliaire - Infarctus	19	9	4	0,5												
40 KNE	64	64	Silico-tuberculose	12	6,5	1,9	2,7	10	6	7	3	10	6	9	4	8	4		
41 GOP	35	43	Miliaire + caverne - Ictère	5	2,8	1	3,7	6	4	4	3								
42 PIE	39	49	Pyopneumothorax	6,1	4,7	4	0,8												
GROUPE V - RIFAMPICINE 600 - INH 600 - STREPTO 1 g																			
43 BAL	27	62	Nodule D	3	1,9	0,6	0	4	3	4	3	9	3	6	3				
44 MAR Ren.	25	52	Pypneumothorax-drainé et aspiré	6,7	3,8		0	6	3	8	3	4	3	2	2	6	4	7	3

Numéro	Age	Poids	Transaminases		Fer Sérique		Phosphatases		Bilirubine			T. Flocculation				
			0	1 M	3 M	0	1 M	3 M	0	1 M	3 M	0	1 M	3 M		
GROUPE III - RIFAMPICINE 600 mg - ETHAMBUTOL 1, 2 g																
30 ROG	33	64	11	11		115	105	1, 4	2, 4		0-3	0-3	7-2	5-4	12	18
31 MART	40		22	11		75	175	1, 8	1, 8		0-4	0-3	21-4	10-2	19+	12+
32 LEM	42	84	11	11	11	70	120	1, 5	1	2, 6	0-4	0-4	14-2	9-2	18-	16-
33 GIL	56	51	8	11	24	55	85	2, 1	1, 8	1, 6	0-4	0-4	26-6	21-3	17-1	10++ 15 -
GROUPE IV - RIFAMPICINE 600 - ETHAMBUL 1, 2 g - INH 600 ou 450																
34 LEL	46	56	3	8		85	120	3, 3	2, 3		0-4	0-4	14-7		14++	10-
35 MIC	38	41	22	10		120	135	2, 6	1, 7		0-6	0-4	16-11	10-6	20 -	3-
36 DESN	66	52	3, 6	65		100	100	2	3		3-7	24-6	12-3	19-1	12+	6-
37 POR	70	60	5	5		50	70	1, 8	3, 9		0-2	0-4	18-5	23-11	8+++	4+
38 DESC	37	55	3	84	5	75	75	1, 5	1, 7	40	0-4	0-2	18-7	27-18	15+++	20++
39 LEHR	70	75														
40 KNE	64	64	7	14		75	90	2, 5	2, 7		0-4	0-5	17-55	15-8	10-	2
41 GOP	35	43	15	50		65	100	1, 65	1, 90		0-4	24-4	31-11		9++	14+++
42 PIE	39	49														
GROUPE V - RIFAMPICINE 600 - INH 600 - STREPTO 1 g																
43 BAL	27	62	7	7		160	170	2, 4	1, 2		0-4	0-4	8-3	7-3	6 -	9-
44 MAR René	25	52	11	15	4	60	60	3	2, 3	3, 2	0-5	0-1	5-1	7-2	10+++	7+

A - EVOLUTION DES TAUX SERIQUES PENDANT LA JOURNEE

Ils ont été mesurés le premier jour du traitement.

Rifampicémies



Moyennes des taux plasmatiques de Rifampicine
(43 malades) le 1er j. de traitement. 600 mg/j.

Fig. 7

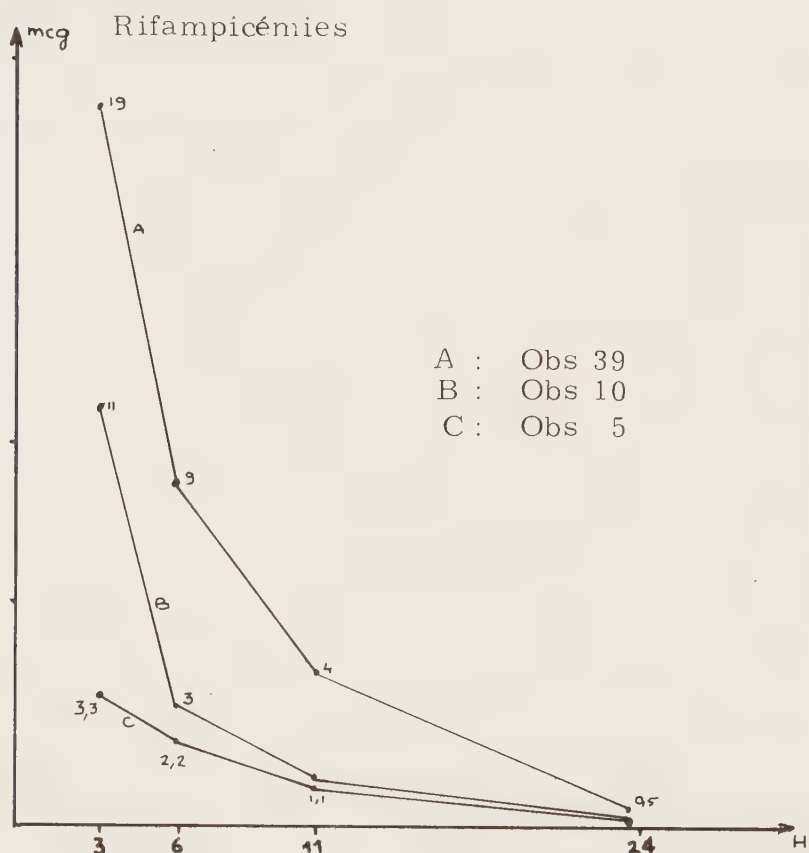
1 - Taux moyen

Le calcul du taux moyen sur un ensemble de 43 malades recevant pour la première fois 600 mg de rifampicine a donné les concentrations suivantes :

3 h		6,8 mcg/ml
6 h		4 mcg/ml
11 h		1,4 mcg/ml
24 h		0,2 mcg/ml

- 2 - L'étude plus détaillée de l'ensemble des dosages permet de faire les remarques suivantes :
Les dosages peuvent être différents d'un malade à l'autre.

a - Variation extrême des taux



Variation des taux d'un malade à l'autre
600 mg/J de Rifampicine.

Fig. 8

Ils varient dans la proportion de 1 à 6 ainsi :

	Poids	3 h	6 h	11 h	24 h
Obs 19	75	19	9	4	0,5
Obs 5	60	3,3	2,2	1,1	0

Ces deux exemples ne manquent pas d'être troublants, d'autant que le taux le plus élevé apparaît chez le malade ayant reçu 0,8 mg/kg alors que le plus faible prenait 1 mg/kg (la prise effective des médicaments étant contrôlée).

b - Variation de la forme de la courbe

Celle-ci peut être différente d'un malade à l'autre et semble rester fixe chez un même malade, comme si chaque patient avait une manière particulière d'éliminer la rifampicine. Ainsi peut-on distinguer :

- des courbes d'élimination très rapide -
un pic de concentration élevé existe à la 3^e heure, il est suivi d'une décroissance très rapide, le taux mesuré à la 6^e heure étant déjà très bas.

	3 h	6 h	11 h	24 h
Obs : 9	7,5	1,5	0,3	0

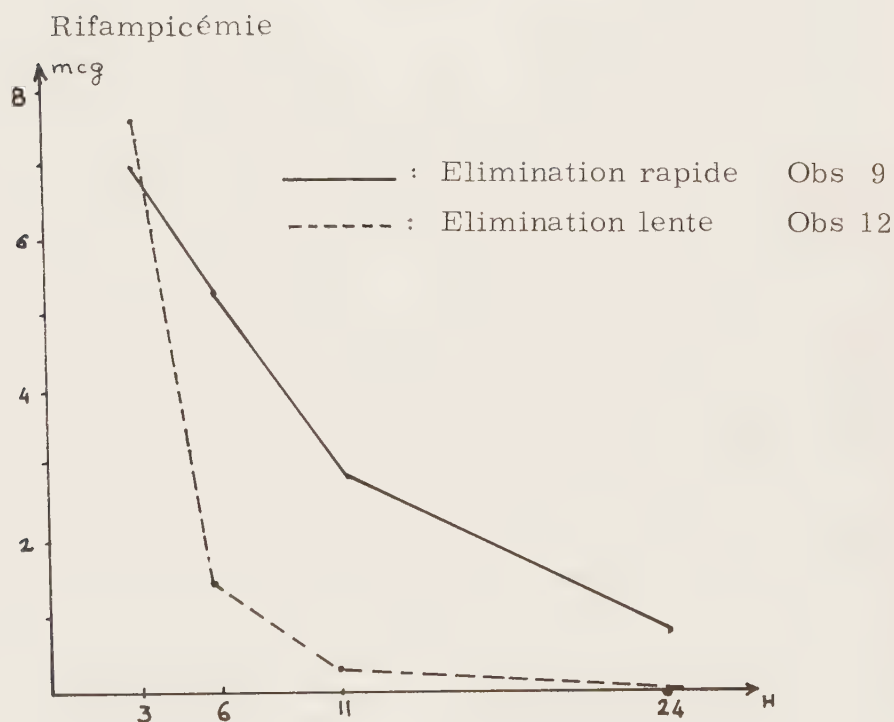


Fig. 9

- des courbes d'élimination plus lente -
où la décroissance à partir de la 3^e heure est très lente, les taux tardifs restant relativement élevés.

	3 h	6 h	11 h	24 h
Obs 12	6,7	5,2	2,8	0,8

- des courbes d'élimination retardée -

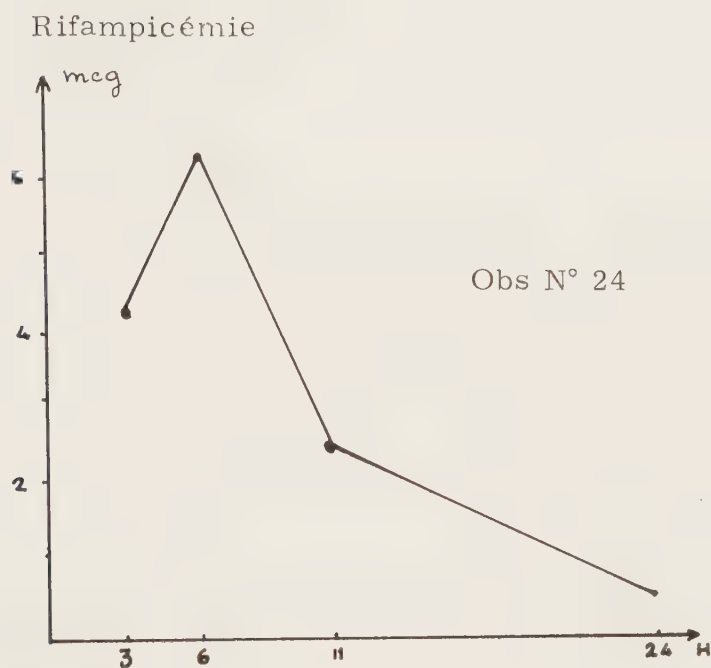


Fig. 10

le pic n'est plus retrouvé à la 3è heure mais à la 6è heure, ceci a été remarqué 4 fois sur 43 observations.

	<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>	<u>24 h</u>
ex. 1 - Obs 1	2,9	6,8	2,4	0,5
ex. 2 - Obs 24	4,2	6,3	2,5	0,5

c - Variation d'un jour à l'autre pour un même malade

D'un jour à l'autre il existe de très grands écarts entre les dosages, nous verrons plus loin la variation en fonction du traitement, mais indépendamment de cette évolution chaque malade peut présenter des variations très importantes de l'ordre de plus ou moins 40 %.

d - Variation en fonction de la repletion gastrique

Nous n'avons jamais donné de rifampicine au cours des repas. Cependant nous avons constitué 2 groupes de 15 malades (cf . fig. 5).

Le groupe A prenait son médicament à 6 h 30 à jeun.

Le groupe B à 9 h 30

Le petit déjeuner ayant lieu à 7 h 30 et le déjeuner à 11 h 30, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre ces deux groupes, nous avons continué notre expérimentation selon le 2^e mode qui était techniquement plus facile dans le service surtout pour contrôler la prise effective du médicament.

B - EVOLUTION DES TAUX SERIQUES EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

Nous avons établi les moyennes de tous les dosages effectués à la 3^e et 6^e heure du 1^{er} jour, 1^{ère} 2^e, 3^e, 5^e, 7^e et 9^e semaines.

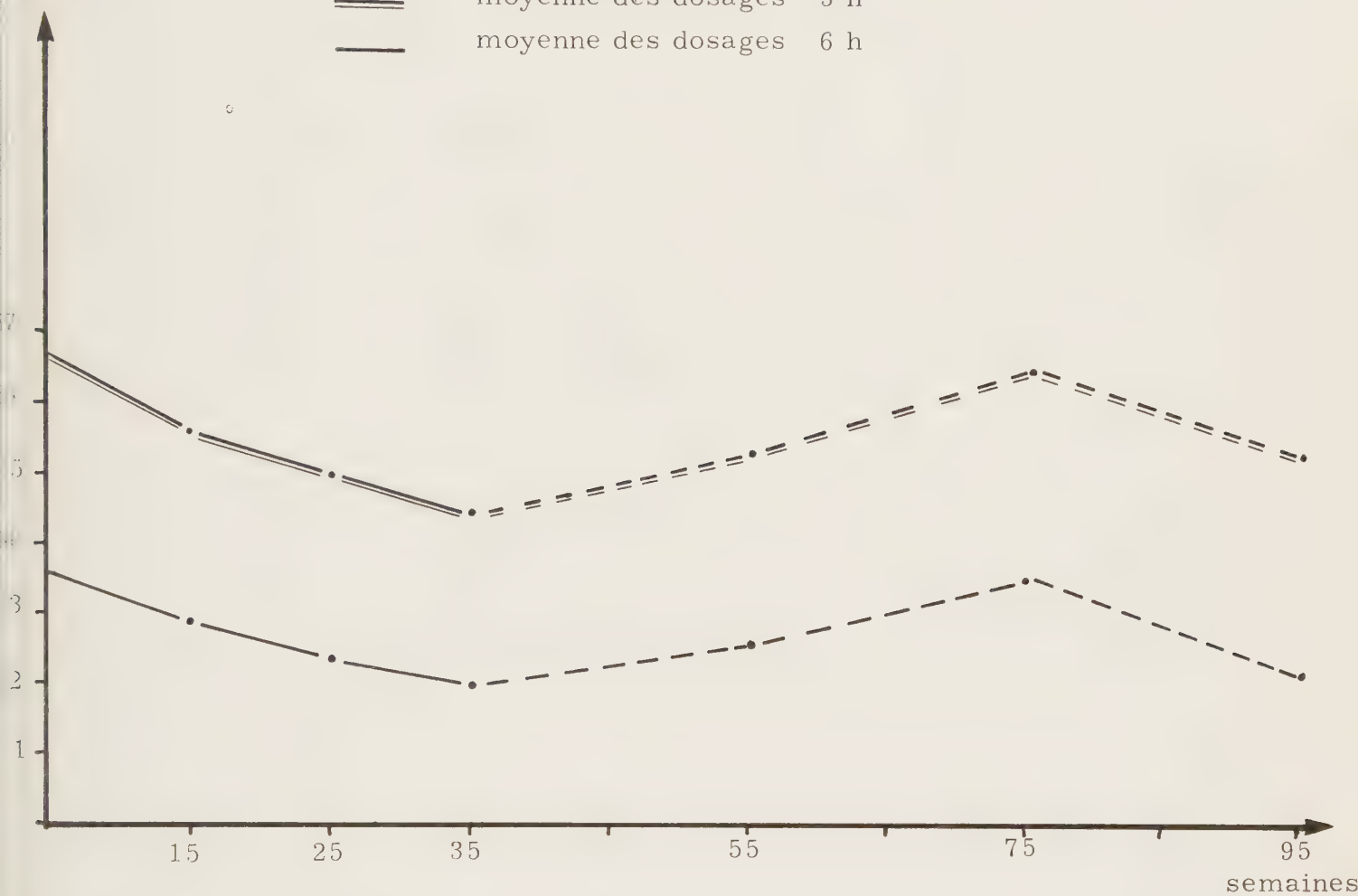
Les résultats sont les suivants :

	1 j	1 s	2 s	3 s	5 s	7 s	9 s
3 h	6,7	5,6	5	4,5	5,4	6,6	5,4
6 h	4	2,9	2,4	2	2,6	3,3	2,2

Fig. 11 - Moyennes des dosages de Rifampicémie
en fonction du temps

Rifampicémie
cg/ml

== moyenne des dosages 3 h
— moyenne des dosages 6 h



Ces courbes confirment l'existence d'une décroissance progressive de la rifampicine de la 1^è à la 3^è semaine passant de 6, 7 mcg à 4, 5 mcg pour la 3^è heure, de 4 mcg à 2 mcg à la 6^è heure. Ces taux se stabilisent et remontent même légèrement, sans jamais atteindre les taux initiaux.

Cependant ces résultats sont à moduler car :

- la dispersion des dosages varie elle aussi en fonction du traitement.
- les résultats ne concernent pas exactement la même population.

Ces chiffres étant les moyennes de tous les dosages effectués, ainsi nous avons 43 dosages le 1^{er} jour et 17 la 9^è semaine.

1 - Dispersion des dosages

Afin de l'évaluer, nous avons calculé le nombre de malades qui avaient un taux de rifampicine identique à la première prise du médicament.

- chez	1 malade	2 mcg de rifampicine/ml de sérum
- chez	5 malades	3 mcg "
- chez	5 malades	4 mcg "
- chez	7 malades	7 mcg "

etc.....

Nous avons ainsi établi pour la 3^è et 6^è heure des courbes permettant de savoir quel était le résultat le plus fréquemment observé (cf fig. 12-13) le 1^{er} jour, la 1^è, la 3^è et la 9^è semaine, ainsi pouvons nous étudier la dispersion de l'ensemble de ces dosages; nous avons constaté :

1°) pour les dosages de la 3^è heure :

- que le sommet de la courbe, c'est-à-dire, le plus grand nombre de dosages obtenu pour une concentration donnée, était de 5 mcg/ml le 1^{er} jour et la 1^è semaine, puis il descendait à 4 mcg/ml.
- la dispersion des dosages apparaît beaucoup plus importante au début du traitement et pour des taux plus élevés que les taux habituels.

Fig. 12 - Dispersion des dosages en fonction du temps : 3 h

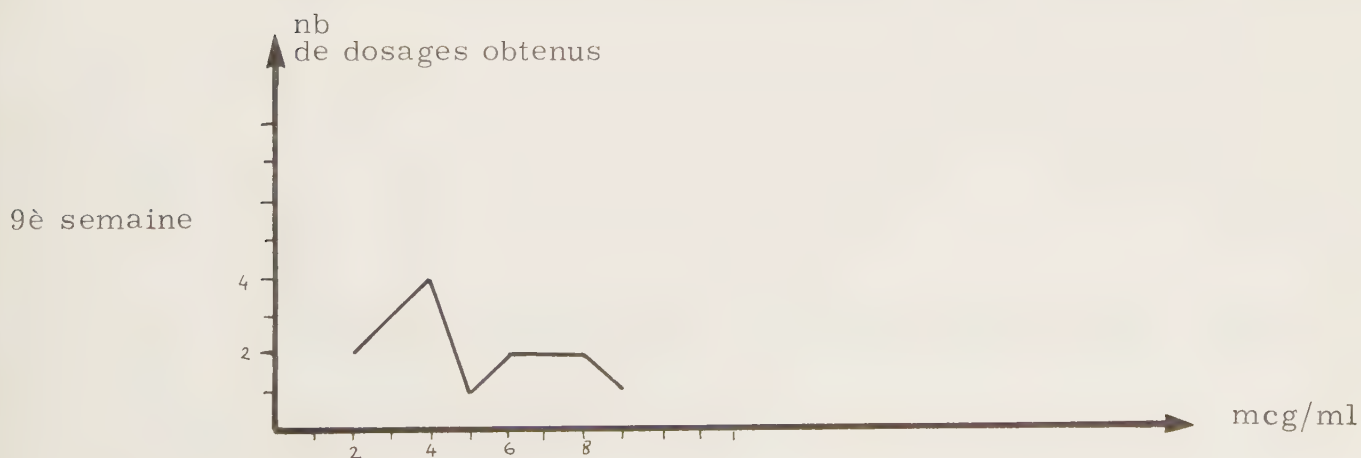
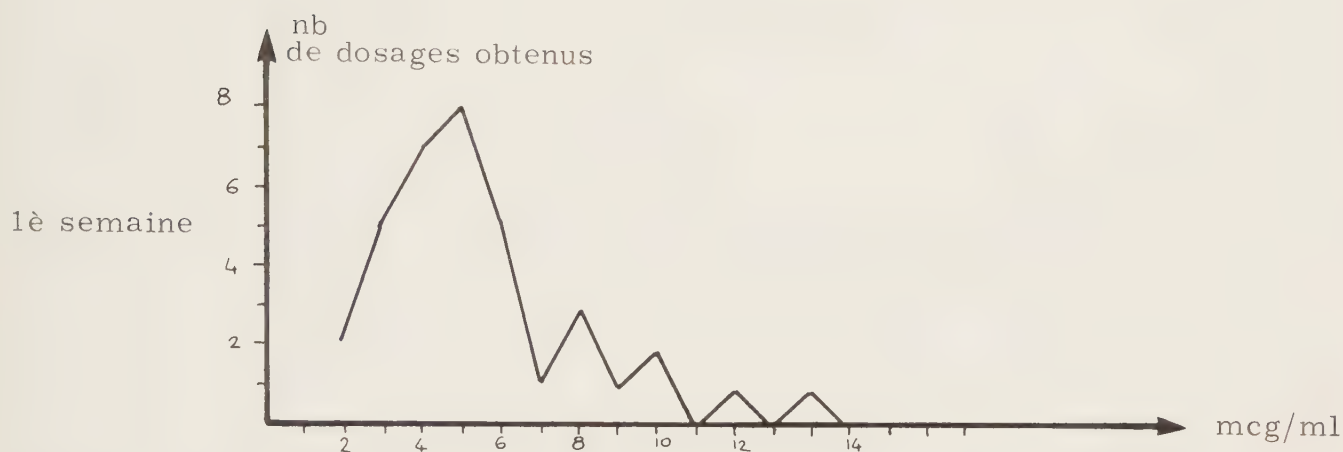
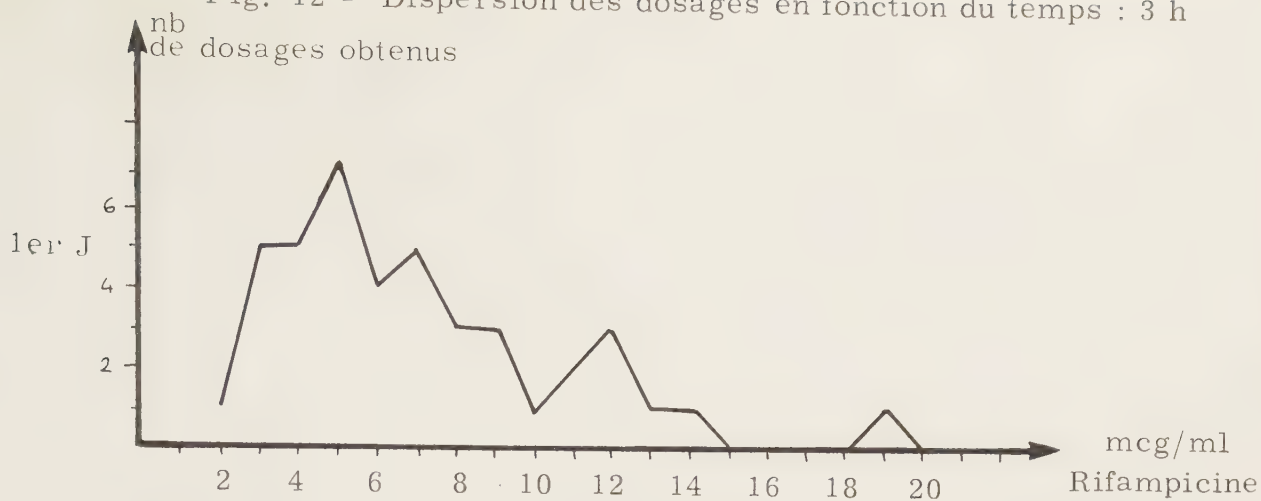
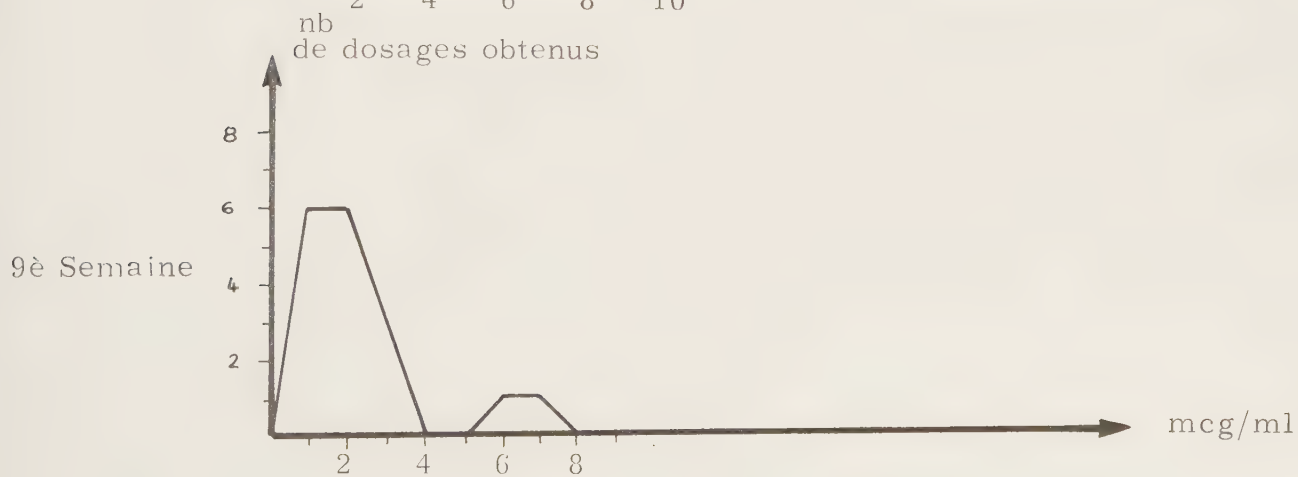
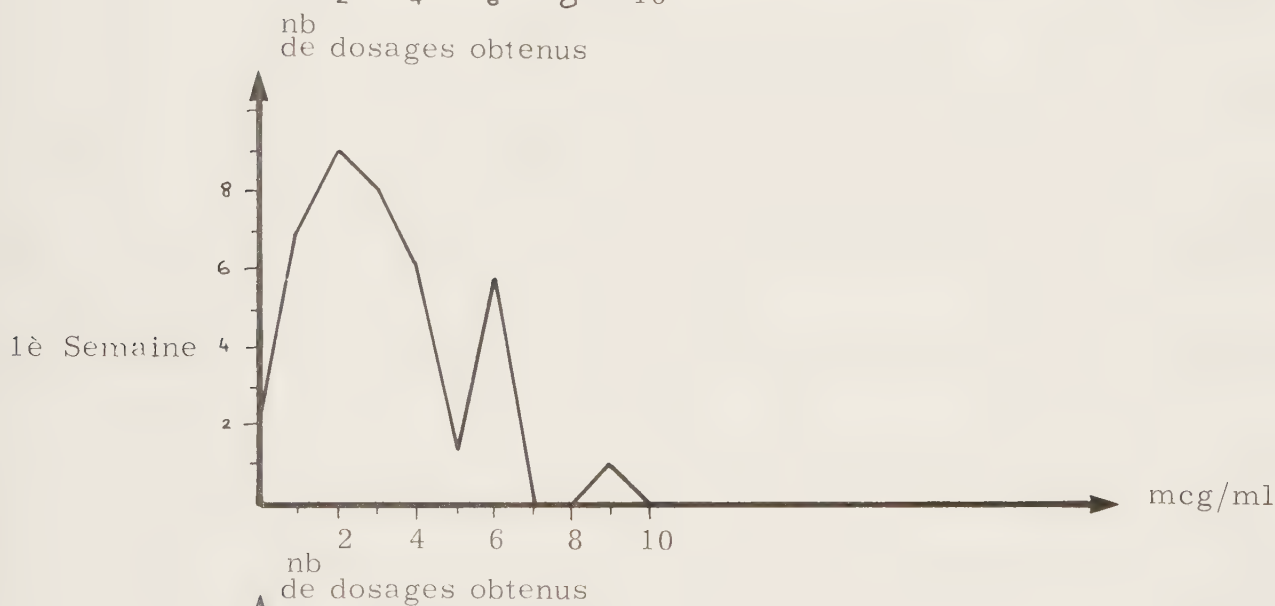
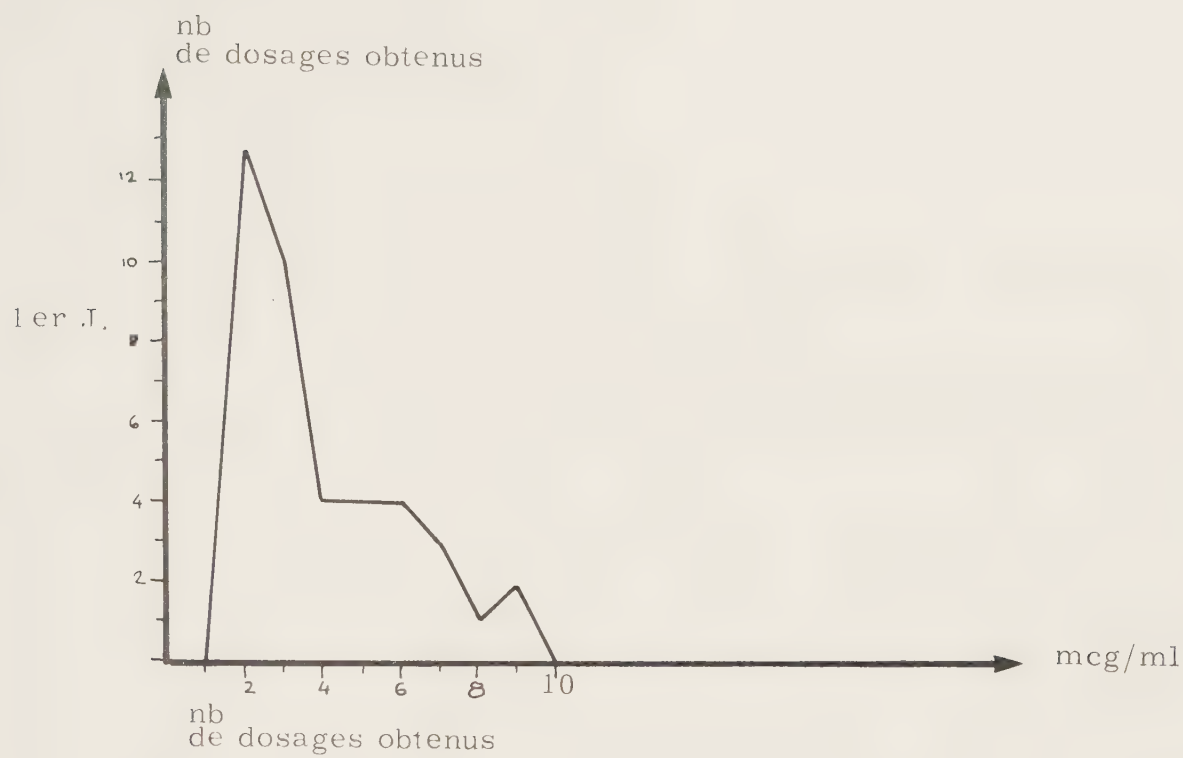


Fig. 13 - Dispersion des dosages en fonction du temps : 6 h



Cette dispersion s'étale jusqu'à 19 mcg/ml le 1er jour, 15 mcg la 1ère semaine et se resserre vers 9 mcg à la 9ème semaine.

2) pour les dosages de la 6ème heure -

Les constatations sont à peu près identiques :

- le taux le plus fréquemment rencontré est de 2 mcg pour tous les dosages, quelle que soit la durée du traitement.
- de même la dispersion pour des taux plus élevés est plus grande les premiers jours du traitement :

- 10 mcg le 1er jour
- 10 mcg la 2è semaine
- 7 mcg la 3è semaine

Il existe donc une plus grande dispersion des dosages au début du traitement. Cette dispersion accentue beaucoup l'écart trouvé entre les dosages du 1er jour et de la 3ème semaine.

2 - Etude concernant les 17 malades suivis au moins pendant 9 semaines

Nous avons enfin isolé les 17 malades qui ont été suivis pendant 9 semaines et nous avons comparé la moyenne des résultats des dosages.

<u>Horaire</u>	<u>1er jour</u>	<u>3è semaine</u>	<u>9è semaine</u>
3 h	5, 6	4, 1	5, 4
6 h	3, 6	1, 6	2, 2

L'allure de la courbe est en fait peu différente de la précédente. Il existe donc un fléchissement de 1/3 environ des taux initiaux obtenus lors de la 3è semaine, ces résultats étant modulés par la dispersion beaucoup plus grande des taux vers les concentrations supérieures lors du début de traitement; enfin ces taux ont tendance à remonter vers la 5è semaine tout en restant légèrement inférieurs aux taux initiaux.

C) VARIATIONS DU TAUX DE RIFAMPICINE EN FONCTION DE
L'ASSOCIATION AVEC D'AUTRES ANTITUBERCULEUX

5 types de traitement ont été pratiqués sur 45 malades

- 1) 13 malades ont reçu 600 mg de rifampicine, 450 mg d'INH
- 2) 14 malades ont reçu 600 mg de rifampicine, 600 mg d'INH
- 3) 4 malades ont reçu 600 mg de rifampicine, 1, 2 g d'Ethambutol
- 4) 7 malades ont reçu 600 mg de rifampicine, 600 mg INH
1, 2 g d'Ethambutol
- 5) 2 malades ont reçu 600 mg de rifampicine, 600 mg INH
1 g strepto

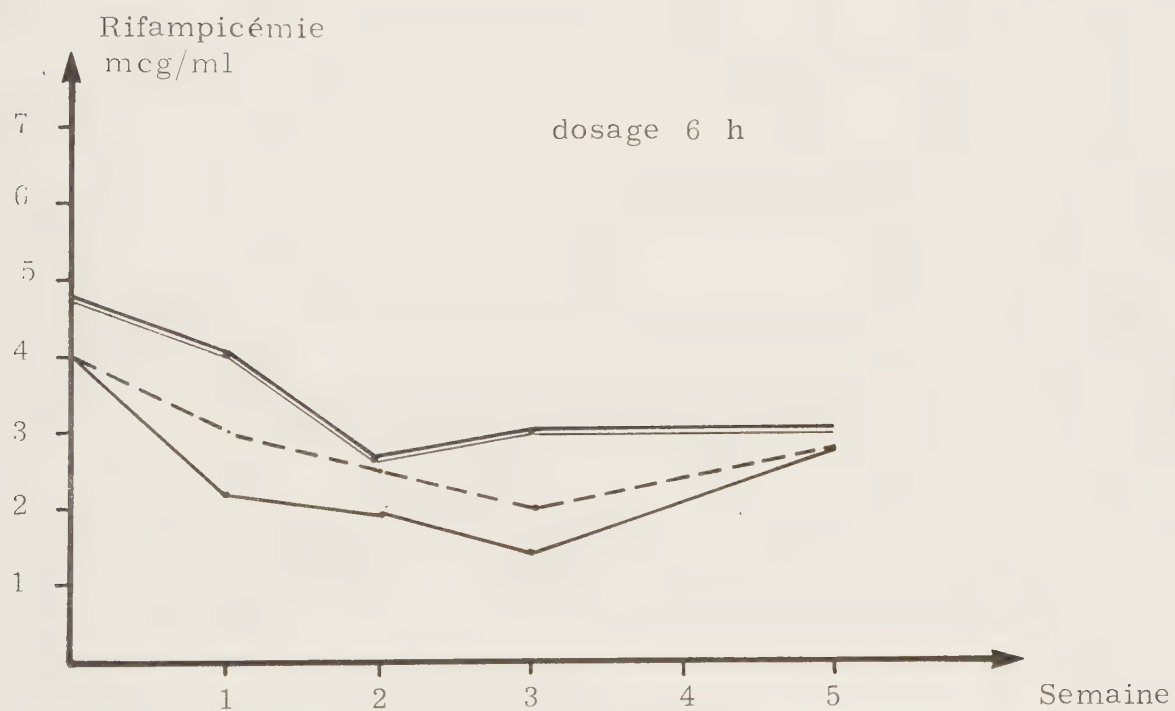
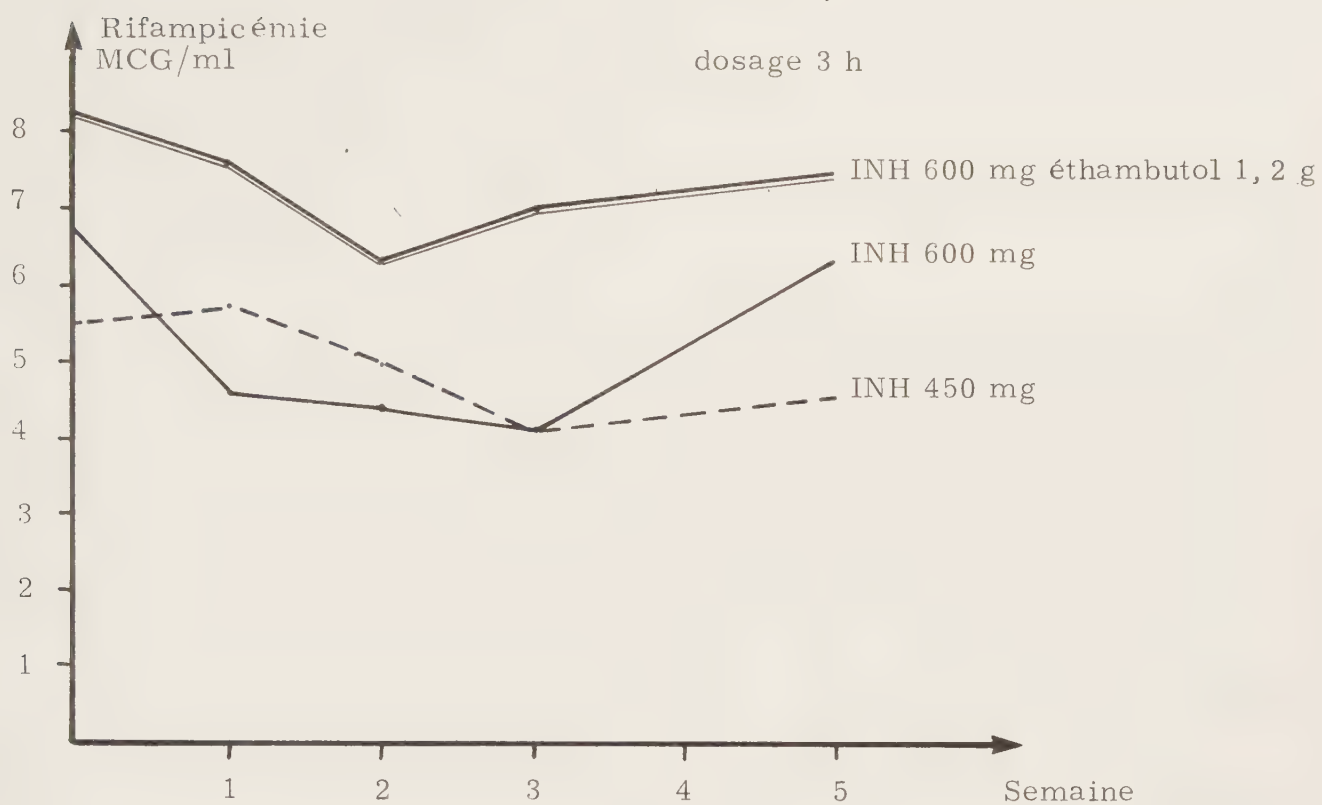
Les résultats sont les suivants :

	horaire	1er J.	1è S.	2è S.	3è S.	5è S.
I	3	5, 5	5, 7	5	4, 1	4, 6
	6	4	3	2, 5	2	2, 7
II	3	6, 8	4, 6	4, 4	4, 1	6, 4
	6	4	2, 2	2	1, 4	2, 7
III	3	8	6, 5	3, 3	3	3
	6	4	3	2	1	1
IV	3	8, 3	7, 6	6, 3	7	7, 5
	6	4, 7	4	2, 6	3	3
V	3	5, 17	5	6	6	4
	6	3	3	3	3	2, 5

Nous avons fait une représentation graphique des groupes I, II et IV.

Les groupes III et V comprenant trop peu de malades n'ont pas été portés sur le graphique.

Fig. 14 - Evolution du taux de rifampicine en fonction du traitement antituberculeux.



Il est possible de faire les constatations suivantes :

- 1) des taux plus élevés de l'administration des trois antibiotiques INH, rifadine, éthambutol
- 2) des écarts non significatifs entre les, 1er, 2è, 3è groupes
- 3) quel que soit le traitement il existe une décroissance progressive du taux initial jusqu'à la 3è semaine, ce taux remontant légèrement ensuite.

La constatation de l'existence d'un taux plus élevé lors de l'administration des 3 antibiotiques (groupe IV) nous a amené à rechercher au laboratoire, l'inhibition provoquée sur le développement du bacillus Brevis par ces 3 antituberculeux en calculant le diamètre d'inhibition provoqué par un disque de rifampicine témoin sur un milieu de culture contenant du Bacillus Brevis, avec de l'INH et de l'ethambutol à dose croissante.

Les diamètres d'inhibition étaient les suivants :

- témoin rifampicine/Brevis	Ø 42 mm
- Témoin rifampicine /Brevis + 10 mcg ethambutol 10 mcg INH	Ø 43, 5 mm
- Témoin rifampicine /Brevis + 50 mcg ethambutol 50 mcg INH	Ø 43, 5 mm
- Témoin rifampicine/Brevis + 100 mcg ethambutol 100 mcg INH	Ø 44, 5 mm

L'ethambutol et l'INH n'étant pas séparément actifs sur le Bacillus Brevis , il existerait une sorte de synergie de ces médicaments qui provoquerait une plus grande inhibition et éventuellement pourrait expliquer l'augmentation des taux rencontrés lors de l'administration de l'association.

Nous n'avons pas dans notre série examiné les variations des taux sériques en fonctions de l'administration d'autres médicaments. Nous aborderons ce problème lors de la discussion.

D)

VARIATIONS EN FONCTION DES DOSES

Cette recherche a été effectuée sur 2 malades choisis :

- d'une part pour leur coopération
- d'autre part parce que leur courbe de rifampicine correspondant à la moyenne de l'ensemble des dosages.

Le premier de ces malades ayant une élimination plus rapide que le deuxième.

Nous avons varié les doses de la façon suivante :

Le 1er jour le malade ne recevait aucune drogue

Le 2è jour il recevait 300 mg de rifampicine

Le 3è jour : rien

Le 4è jour il recevait 600 mg de rifampicine

Le 5è jour : rien

Le 6è jour il recevait 900 mg de rifampicine

L'intervalle libre entre chaque prise a pour objet d'éliminer toute trace de médicament prescrit la veille.

Parallèlement nous avons dosé la rifampicine urinaire : (cf chapitre suivant).

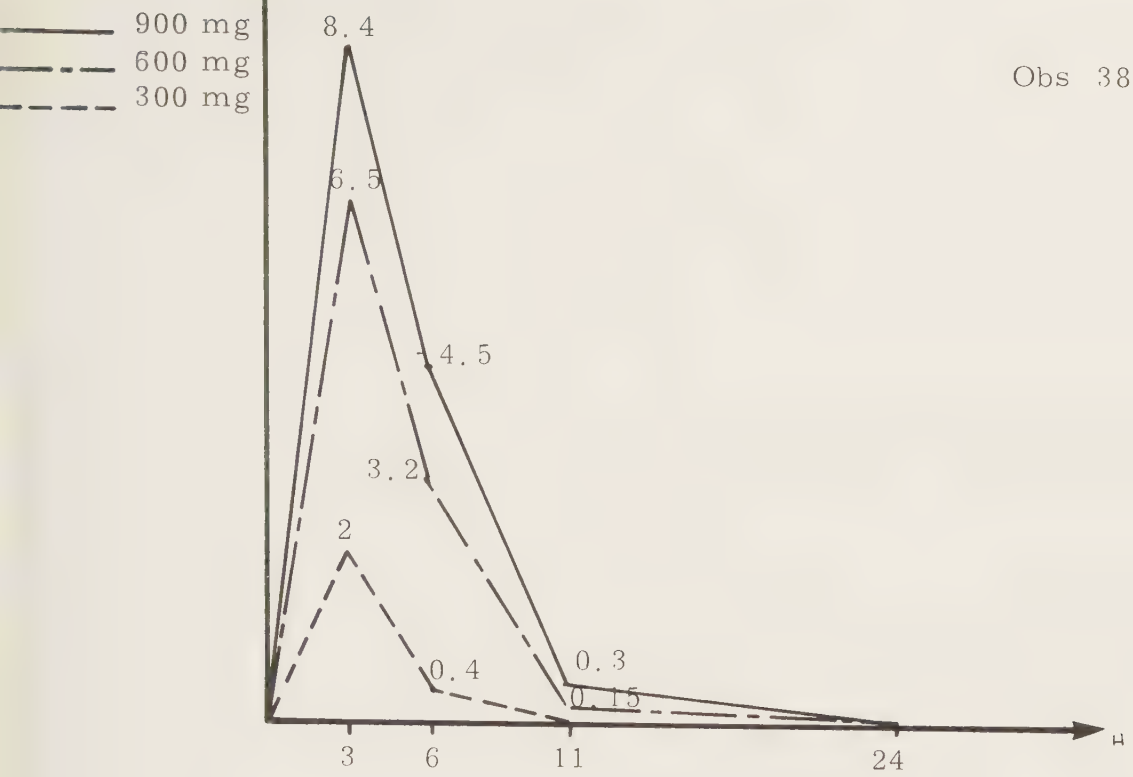
Les résultats sont rapportés dans les tableaux suivants

	<u>mg</u>	<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>	<u>24 h</u>
	300	2,0	0,4	0	0
Obs 38	600	6,5	3,2	0,15	0
	900	8,5	4,5	0,3	0

	<u>mg</u>	<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>	<u>24 h</u>
	300	3	1	0,1	0
Obs 40	600	12	6,5	2,7	1,9
	900	13	10	5,5	1,3

- 1) Nous constatons une augmentation importante (x3 ou 4) des taux de la 3è heure lors du passage de 300 et 600 mg. Par contre les taux dosés avec 900 mg sont plus modérément augmentés par rapport à 600 (1 à 2 mcg).

Fig. 15 - Variation du taux de Rifampicine en fonction des doses



2) Une légère diminution de la pente d'élimination de la rifampicine, ainsi entre 3 heures et 6 heures , il y a :

- pour le 1er malade :	80 %	de rifampicine d'éliminée	pour 300 mg
	50 %	"	600 mg
	47 %	"	900 mg
- pour le 2è malade :	66 %	de rifampicine est éliminée	pour 300 mg
	54 %	"	600 mg
	23 %	"	900 mg

E) DOSAGES EFFECTUES DANS LES AUTRES COMPARTIMENTS

1) Les urines

Les dosages ont été effectués chez les 2 malades précédents.

a) Nous avons fait d'une part des dosages dans les urines émises juste après la prise de sang. Nous avons obtenu les résultats suivants :

	<u>mg</u>	<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>	<u>24 h</u>	
	300	15	3	0,2	0,2	
DES	600	43	114	3	1,5	Obs 38
	900	91	47	10	0,40	
	<u>mg</u>	<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>	<u>24 h</u>	
	300	46	29	4,6	0,6	
KNE	600	120	20	41	24	Obs 40
	900	142	105	61	20	

Aux erreurs près, très fréquentes avec ces dosages urinaires nous remarquons que :

- le taux de rifampicine urinaire est très élevé et apparaît très vite, puisque c'est à la 3è heure qu'il est le plus important. (sauf une fois)
- ce taux décroît progressivement et pour une prise de 600 mg on retrouve des doses encore importantes dans les urines recueillies 24 h après l'administration du médicament. L'élimination urinaire de la rifampicine est beaucoup plus rapide chez le premier malade.

Elle est donc parallèle à la courbe d'élimination sanguine.
Les valeurs sont nettement supérieures aux concentrations retenues comme critère de sensibilité du B. K.

- b) D'autre part, nous avons calculé les concentrations et la quantité de rifampicine éliminés dans les urines de 24 h et ce, pour une prise unique de 600 mg :

Rifampicinurie

	taux moyen (24h) mcg/ml	Quant. élimin (24h) mg/24 h	% de la dose ingérée
Obs 1 x	6,5	13	3 %
Obs 2 x	12	22	4 %
Obs 3	47	88	14 %
Obs 4	21	64	10 %
Obs 5	91	210	35 %
Obs 6	53	106	17 %

- x nous formulons une réserve quant aux 2 premières observations :
(Récolte des urines mal contrôlée)
(Séjour prolongé au réfrigérateur avant les dosages)

2) Liquide pleural

Le premier malade, chez lequel nous avons dosé la rifampicine, était atteint d'une pleurésie sérofibrineuse tuberculeuse. Il était en traitement depuis 15 jours et recevait chaque matin 600 mg de rifampicine ; un prélèvement de sang et de liquide pleural était fait simultanément 3 heures après l'administration du médicament les résultats étaient les suivants :

- 4,15 mcg/ml de sérum
- 0,90 mcg/ml de liquide pleural

Pour le deuxième malade nous avons effectué plusieurs prélèvements. Ce malade avait une pleurésie sérofibrineuse, les cultures du liquide étaient stériles et le diagnostic de tuberculose était porté à la suite de résultats positifs d'une biopsie de plevre.

Il n'avait jamais reçu d'antituberculeux auparavant.
Le premier jour de l'administration, des prélèvements sanguins et pleuraux sont faits, 3h, 12h, et le lendemain 6 h après la 2^e prise.

Les résultats sont résumés dans le tableau :

	<u>Sang</u>	<u>Liquide pleural</u>
- 3 h après 600 mg....	8,70 mcg	0,60 mcg
- 12 h après 600 mg....	2,50 mcg	0,60 mcg
- 6 h après la 2 ^e prise (lendemain)	2 mcg	0,60 mcg

Nous remarquons que :

- le taux de rifampicine dans le liquide pleural varie (ceci sur 4 dosages) entre 0,60 mcg/ml et 0,90 mcg/ml
- ce taux est rapidement obtenu (3h après la 1^{ère} médication) et semble rester stable pendant le nycthémère
- il est à la limite des concentrations retenues habituellement comme critère de sensibilité du BK

3) Le liquide céphalorachidien

La rifampicine a été dosée dans le LCR d'un malade atteint de méningite tuberculeuse :

M r L : méningite tuberculeuse en évolution

Traitement pendant les dosages 600 mg/jour -

- 3 h après la prise :	sérum	18,6 mcg/ml
	LCR	0,14 mcg
- 12 h après :	sérum	5,4 mcg/ml
	LCR	0,7 mcg
- le lendemain 3h après la prise :	sérum	9 mcg
	LCR	0,11 mcg

	<u>3 h</u>	<u>12 h</u>	<u>12 + 3</u>
SANG	18,6	5,4	9
LCR	0,14	0,7	0,11

Une faible quantité passe donc la barrière méningée puisque 0,7 mcg/ml sont présents 12 h après la prise. Le pic de concentration est retardé par rapport à celui du sérum.

Nous avons également dosé la rifampicine dans le LCR chez 4 malades, qui pour une cause mécanique ou traumatique devaient subir dans le service de radiodiagnostic du Centre François Baclesse, une myélographie gazeuse. Nous avons donné à ces malades qui ne recevaient aucun antibiotique, une dose de 900 mg de rifampicine 6 à 9 h avant cet examen. Simultanément étaient dosées, la rifampicine sérique et rifampicine dans le LCR.

		<u>Sérum</u>	<u>LCR</u>
Obs 1	6 h après administration de 900 mg	11, 5	0, 54
Obs 2	6 h après administration de 900 mg	2, 2	0, 2
Obs 3	9 h après administration de 900 mg	3, 7	0, 3
Obs 4	9 h après administration de 900 mg	16, 3	0, 6

La rifampicine passe la barrière méningée même si les méninges ne sont pas siège d'une infection, sa concentration reste faible mais néanmoins au-dessus des concentrations efficaces.

F) LES DOSAGES BIOLOGIQUES DE SURVEILLANCE

Ils ont été pratiqués avant traitement puis tous les mois.

1) Evolution du taux des transaminases

Les transaminases S.G.P.T. étaient titrées par le même laboratoire, le taux est exprimé en unités Wroblewski.

Sur 33 cas le premier mois :

- 10 fois le taux est resté fixe
- 13 fois on note une baisse des taux le plus souvent légère et peu significative, la plus importante concernait l'observation N° 3 qui de 52 unités avant traitement n'avait plus que 24 u un mois après.
- 10 fois il y a une augmentation :

Celle-ci reste dans les limites de la normale 7 fois
3 fois par contre l'augmentation est significative mais reste modérée.

		<u>Avant Tt</u>	<u>Après un mois de traitement</u>
Obs	41	15	50
Obs	36	3, 6	65
Obs	38	3	84

Pour le dernier malade, il n'y eut aucune traduction clinique et le taux se régularisa rapidement.

Par contre pour les deux premiers, apparurent un subictère et un ictère nous obligeant à interrompre le traitement. Les dosages effectués le mois suivant étaient normaux.

2) Le fer sérique

Son dosage est conseillé par certains auteurs, nous le reverrons dans la discussion.

Sur 32 cas après le premier mois :

- 8 fois le taux reste fixe
- 7 fois on note une baisse légère
- 17 fois une hausse pour 3 cas assez sensible

Obs	16	60	120
Obs	22	100	155
Obs	31	75	175
Obs	32	70	120

Il n'y eut aucune traduction clinique de ces anomalies

3) La bilirubine

Les dosages concernent les deux variétés de bilirubine, et sont les suivants :

- a) Libre - stable 13 fois
 - baisse 12 fois
 - hausse 8 fois dont une fois de façon assez significative

	<u>Avant</u>	<u>Tt</u>	<u>Après un mois de traitement</u>
Obs 5	10		46

- b) Conjugée - taux nul 31
 - augmentée 2 fois et de façon significative

	<u>Avant</u>	<u>Tt</u>	<u>Après un mois de traitement</u>
Obs 36	0		24
Obs 41	3		24

Ces deux malades avaient une augmentation des transaminases ; l'un avait un ictère, l'autre un subictère.

4)- Les phosphatases alcalines

- stable 18 fois
- baisse 9 fois
- augmentation 6 fois; relativement importante dans un cas, mais là encore augmentation isolée, sans autre trouble :

		avant Tt	après un mois de traitement
Obs	22	5, 2	10, 2

5) B. S. P.

Nous n'avons pas retrouvé de résultats franchement pathologiques et de plus cet examen reste difficilement interprétable en cours de traitement, nous avons vu des interférences existant entre la B. S. P. et la rifampicine.

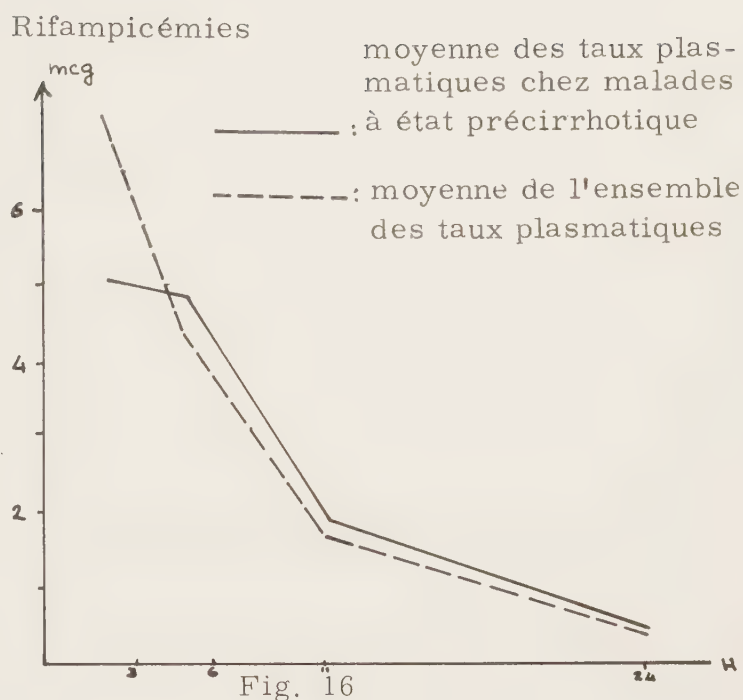
6) Les tests de floculation

Les variations sont peu importantes et le plus souvent dissociées.

G) RIFAMPICEMIE ET ETAT HEPATIQUE ANTERIEUR
INCIDENTS THERAPEUTIQUES

Nous n'avons pas administré de rifampicine à des malades porteurs de tare hépatique grave, en particulier de cirrhose décompensée. Par contre nous avons isolé 8 malades éthyliques : pré-cirrhotiques ou porteur de cirrhose compensée

	<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>
Obs 1	2,9	6,8	2,4
Obs 5	3,3	2,2	1,1
Obs 6	3,5	8,2	2,4
Obs 16	5,2	1,7	1
Obs 20	8	4,3	2,3
Obs 23	4,3	1,7	0,3
Obs 27	9,8	4,5	0,9
Obs 32	13	7,2	



La moyenne des taux obtenus est de :

<u>3 h</u>	<u>6 h</u>	<u>11 h</u>
4,8	4,5	1,5

On remarque l'existence d'un étalement de la courbe d'élimination de la rifampicine. Les taux obtenus à la 6^è heure sont presque identiques à ceux de la 3^è heure, l'élimination de la rifampicine est ainsi ralentie et retardée. Par contre les rifampicémies ne sont pas plus élevées.

Incidents - Accidents

6 malades se sont plaints d'anorexie, de nausées et de vomissements au début du traitement. Chez 4 d'entre eux ces troubles étaient passagers cédant à l'arrêt du traitement pendant 1 ou 2 jours.

Par contre pour les Obs N° 2 et 24 nous avons été obligés d'arrêter la rifampicine.

Enfin deux incidents cliniques à type d'ictère sont apparus :

Obs. N° 36 - tuberculeux avec importante excavation pulmonaire, absence de tare hépatique, apparition 15 jours après le début du traitement d'un subictère avec coloration brune des urines accompagné d'anorexie sans autres signes cliniques.

La biologie montrait une élévation des transaminases SGPT à 65, une augmentation de la bilirubine conjuguée à 24; le fer sérique et les phosphatases restaient normaux.

Son traitement comprenait rifampicine: 600 mmg, éthambutol : 1,2 g ,
INH : 600 mmg.

Après arrêt du traitement, on note une disparition progressive du subictère et la normalisation des éléments biologiques perturbés.

	<u>Avant traitement</u>	<u>15 jours subictère</u>	<u>8 jrs après</u>	<u>1 mois après</u>
Transaminase	3, 6	65, 4	23, 3	18, 8
Bilirubine conjuguée	2, 7	24	6, 2	0

La recherche de l'antigène Australia s'est révélée négative.

Obs N° 41 - tuberculose pulmonaire importante : caverne et miliaire, absence de tare hépatique ; après 12 jours de traitement comprenant :

- rifampicine 600 mg
- INH 600 mg
- ethambutol 1, 2
- corticoïde 40 mg

apparition d'un ictère franc, généralisé, nu.

Le bilan hépatique révèle

- élévation des transaminases à 50
- élévation de la bilirubine conjuguée à 24

Absence d'antigène Australia

Après arrêt du traitement disparition progressive de l'ictère et des perturbations biologiques.

Enfin chez ces deux malades, les rifampicémies mesurées le jour de l'apparition de l'ictère correspondaient à la moyenne des résultats statistiques.

		<u>3 h</u>	<u>6 h</u>
36	Des	7	
41	Gop	4, 5	3, 4

Nous avons donc observé dans notre série l'apparition des deux ictères nus s'accompagnant d'une élévation très modérée des transaminases et d'une apparition de bilirubine conjuguée, disparaissant après l'arrêt du traitement.

III - DISCUSSION

A) LA METHODE DE DOSAGE

Le dosage de la rifampicine sérique est toujours fait par méthode biologique ; seuls peuvent changer quelques détails techniques.

1) Les techniques

Deux techniques microbiologiques différentes sont actuellement utilisées :

- la méthode de dilution en milieu liquide
- la méthode de diffusion sur gélose que nous avons utilisée et décrite.

La première méthode utilisée en particulier par J. Viallier (159) consiste à effectuer des dilutions de raison 2 dans de l'eau peptonée stérile.

- d'une part avec le sérum de façon à obtenir 12 à 16 tubes, chacun présentant une concentration de produit moitié moindre que celle du tube précédent, le dernier tube servant de témoin de pousse et ne contenant pas de produit.

- d'une part, une autre " galerie " témoin de 12 à 16 tubes est préparée de la même façon, le sérum étant remplacé par une solution obtenue à partir de la poudre pure de rifampicine et dont on connaît parfaitement la concentration.

Tous ces tubes sontensemencés avec un germe test très sensible. On inocule donc chaque tube avec une goutte d'une culture en eau peptonée de la souche après dilution, et on relève les résultats macroscopiques après un séjour à l'étuve à 37° des tubesensemencés.

Il est admis que la concentration de produit dans le sérum amenant l'inhibition de toute croissance correspond à la quantité de rifampicine nécessaire pour obtenir un résultat équivalent dans la galerie témoin. Le principe de cette méthode a été également utilisé par Canetti (28-32) pour déterminer la dilution minimale inhibitrice du sérum pour le bacille tuberculeux, la culture se faisant dans ce cas au 8è jour.

Nous avons déjà décrit la méthode de dilution sur gélose. Par rapport à la description faite par Porven - Canetti (120), nous avons modifié la préparation de la gamme étalon, en diluant la solution mère de rifampicine dans une solution contenant 50 % de sérum de poulain. Cette adjonction a pour but de tenir compte de la fixation de la rifampicine aux protéines du plasma.

2) Le choix des germes test

De nombreux germes ont été utilisés; les plus fréquemment employés sont :

- bacillus Brevis
- sarcina lutea
- staphylococcus pyogenes
- mycobactérium tuberculosis

Chaque germe possède ses caractéristiques propres nécessitant quelques adaptations techniques : milieu, délai de culture.

Mais la différence essentielle entre eux, est leur comportement vis-à-vis de la désacétyl rifampicine. L'activité de ce mébolite est en effet différente de l'activité de la rifampicine; et c'est en particulier Canetti, Djurovic et Le Lirzin (28) qui ont étudié l'évolution des taux sanguins en employant simultanément des méthodes microbiologiques différentes utilisant B. Brevis, Sarcina et Mycobactérium tuberculosis. Ils ont comparé la C.M.I. de la D.A. rifampicine pour 13 souches sauvages de B.K. à celle nécessaire pour les autres germes test, et ont constaté :

- que la désacétyl rifampicine a une activité inhibitrice très importante sur le bacille tuberculeux, un peu moindre toutefois que celle de la rifampicine : C.M.I. 2 fois plus élevée pour 7 souches, 4 fois plus pour 6 souches.
- que sur sarcina lutea, la D.A. rifampicine n'est que modérément moins active que la rifampicine. Son activité atteint 60 % environ de l'activité de la rifampicine.
- sur sur bacillus Brevis, la D.A. rifampicine est pratiquement inactive : son activité atteint 3 % environ de l'activité de la rifampicine.

Ces notions sont essentielles dans l'interprétation de nos résultats, nos dosages ayant été réalisés avec bacillus Brevis. Il faut noter que seule a été dosée la rifampicine, à l'exclusion de son métabolite actif sur le B.K., la D.A. rifampicine

B)

LES TAUX SÉRIQUES ET LEURS VARIATIONS

Les taux que nous avons trouvés sont faibles par rapport à l'ensemble des dosages publiés que résume le tableau suivant :

Dose ingérée	Méthode	Germe	2h	3h	6h	8h	12h	24h	Auteurs
600 mg	Diffusion/ gélose	Brevis		15	9				Porven (120) 68
900 mg	Diffusion/ gélose	Brevis		16		12		0,7	Constans (41) 69
900 mg	Diffusion/ gélose	Brevis		14	7				Canetti (28) 70
600 mg		staphyl.		11,7	3,8	3,5			Raultin de la Roy (124)
300 mg				5,2	9,1	1,7			
600 mg	Dilution inhibitrice	B. K.		6,8	6,1				Canetti (28) 70
600 mg	Diffusion/ gélose	sarcine	12	9	6		2,3		Nittidelli 72
600 mg		staphyl.							Viallier (159 72)
600 mg	Diffusion/ gélose	Brevis		6,8	4		1,4	0	CAEN

On peut penser que plusieurs facteurs sont à retenir pour expliquer les taux plus faibles que nous avons obtenus.

Le choix du germe test -

Il ne dose pas la rifampicine désacétylée. Cependant il ne peut à lui seul expliquer ce phénomène car les autres auteurs qui l'ont utilisé trouvent des taux plus élevés que les nôtres.

Le fait que nos dosages ne concernent que des hommes et que ceux-ci ont des taux sériques plus bas que les taux observés chez la femme.

Ce phénomène curieux a été mis en évidence dès 1968 par Canetti (29) . Les taux observés étaient de 20,8 mcg/ml à la 3^è heure chez la femme pour 12 mcg chez l'homme ; de même

à la 6^è heure : 11,7 mcg chez la femme pour 7,2 chez l'homme. Cette différence, environ 40 %, n'est pas compensée par la différence de poids 11 %, dans une publication plus récente, ce même auteur (28) confirmait ce phénomène qui existait quel que soient : la date, les horaires de prélèvement et la méthode de dosage.

Ces deux facteurs n'expliquent sans doute pas à eux seuls ces différences. Notre technique, appliquée au laboratoire, y contribue certainement. L'important est surtout la possibilité que nous avons de comparer nos taux entre eux puisque dosés de façon identique.

L'évolution de la rifampicémie pendant le nycthémère est identique à celle trouvée par l'ensemble des auteurs (28-32-40-41-59-133) tous s'accordent pour reconnaître une variabilité importante des taux d'un jour à l'autre pour un même malade, et, d'un malade à l'autre. De même certains auteurs ont isolé comme nous l'avons fait, plusieurs types de courbes caractéristiques de malades. Constans, St Paul, Morin, Bonnaud, Bariéty (41) les ont divisés en trois groupes assez semblables à ceux de notre étude :

- Pic de concentration élevé et décroissance rapide
- Pic moins élevé et décroissance plus lente.
- Permanence des taux élevés essentiellement chez des sujets ayant une altération hépatique.

Les avis sont plus partagés quant aux variations des taux en fonction de la réplétion gastrique :

Bariéty Spring (11) et bien d'autres restent persuadés de l'intérêt d'administrer le médicament à jeun. Ils ont montré que les concentrations plasmatiques diminuaient d'autant plus que l'heure de la prise de médicament se rapprochait des repas.

Cependant Porven et Canetti (120) n'observent aucune différence significative chez 6 malades absorbant 600 mg de rifampicine à distance ou lors des repas.

Nous pensons qu'il est préférable d'administrer la rifampicine à distance des repas principaux : le matin à jeun ou quelque temps après le petit déjeuner.

Les variations des taux en fonction de la durée du traitement -

Tous les auteurs (28-41-120-124-159) reconnaissent l'existence d'une diminution progressive des taux au cours du traitement, elle atteint son maximum vers la 4^è semaine : il existe là aussi un phénomène particulier rapporté par Canetti :

Lorsque les mesures sont effectuées avec le bacillus Brevis, la baisse porte aussi bien sur les taux de la 3^è heure et 6^è heure, effectués avec le bacille tuberculeux ou la sarcine, les différences sont globalement moindres

		<u>15 jours</u>	<u>Un mois</u>	<u>Deux mois</u>
3 h	Brevis	14	6	7
	B. K.	6, 8	6, 7	6, 5
6 h	Brevis	7, 3	2, 5	3, 2
	B. K.	6, 1	5, 5	5, 5

Les taux de la 3^è heure restent quasiment constants, la baisse portant sur les taux de la 6^è heure reste notable.

Ces différences sont expliquées de la manière suivante :

A la 3^è heure le total rifampicine et D.A. rifampicine présent dans le sérum reste fixe; il existe probablement au cours du 1^{er} mois un accroissement de la partie désacétylée ce qui explique la baisse observée lors des dosages avec le Brevis .
A la 6^è heure, par contre, il existe une baisse du total lui-même. La chute des taux s'explique par plusieurs faits examinés précédemment.

- Existence lors de la première semaine d'une augmentation importante de l'élimination de la rifampicine par voie biliaire : Acocella (2-5).
- D'autre part comme l'ont montré Maggi, Furesz, Pallanza et Pelliza, ce qui est éliminé par la bile se présente 4 à 8 h après , essentiellement sous forme de D.A. rifampicine (95%) la proportion de D.A. rifampicine éliminée dans les urines proviendrait de celle présente dans la circulation générale. Ce qui explique sa plus faible proportion, 40 %.
- La D.A. rifampicine ne subit pas de cycle entéro-hépatique

Si au cours du traitement la part de rifampicine passant dans la bile (donc désacétylée à 95 %) augmente par rapport à celle de rifampicine passant dans le sérum (désacétylée à 40 %), et si la rifampicine désacétylée n'est pas réabsorbée dans la circulation générale, il existe nécessairement une baisse du taux sérique total : rifampicine et D.A. rifampicine. Cette baisse n'apparaît pas dans les 1^{ères} heures parce que l'énorme proportion de rifampicine contenue dans la bile freine sa réabsorption.

La diminution des taux de rifampicine au cours du traitement est-elle défavorable ?

Au total, quelle est la portée de ces connaissances ?

Avec Canetti nous pensons qu'elle est limitée :

- d'une part il ne faut pas tenir compte de la baisse observée par dosages avec bacillus Brevis concernant les taux précoces.
- d'autre part si la baisse observée à la 6^e heure est relativement importante, il n'en reste pas moins que ces taux calculés sont bien au-delà des concentrations minimales admises.
- enfin, comme nous l'avons remarqué, la présence de taux aberrants, souvent très élevés en début de traitement, augmente cette baisse relative observée au bout d'un mois.

Ces irrégularités sont constatées également par plusieurs auteurs :

Canetti (28) - Raultin de la Roy (123-124)

les coefficients de variabilité passant de 32,4 pour les malades en début de traitement, à 16 chez ceux traités depuis un mois.

Nous pensons que ce fait a des conséquences thérapeutiques .

- l'intérêt de donner au début une posologie réduite dans les cas où la rifampicine a une indication limite (atteinte hépatique préalable) afin d'éviter des concentrations sériques très importantes.
- Par ailleurs, lorsqu'il est nécessaire de contrôler la rifampicémie chez un malade, savoir répéter les contrôles après un mois de traitement. Les résultats obtenus sont alors plus uniformes et plus stables donc beaucoup plus représentatifs de l'ensemble des chiffres sériques journaliers.

Variations en fonction des autres drogues administrées -

1) En fonction des autres antituberculeux -

Mis à part le P.A.S. nous n'avons pas trouvé dans la littérature le fait que certains antituberculeux augmentaient ou diminuaient le taux de rifampicine. Des études comparatives ont surtout été faites avec l'I N H (72-129) . Nous avons remarqué une petite augmentation de ceux-ci lors de l'administration de rifampicine I N H éthambutol, nous formulons à ce sujet trois hypothèses :

- a) L'existence d'une potentialisation de la Rifampicine par INH éthambutol, comme le prouverait le calcul de l'inhibition provoquée par un disque de rifampicine sur un milieu ensemencé avec du bacillus Brevis et contenant INH et éthambutol à dose croissante. Nous avons signalé qu'elle était légèrement supérieure mais les variations étaient très faibles.
- b) L'INH et l'éthambutol pourraient provoquer au niveau de la cellule hépatique, par compétition ou accumulation, un retard à l'élimination de la rifampicine.

On doit remarquer que c'est précisément dans cette série que nous avons observé les deux incidents cliniques : un subictère et un ictère franc, avec augmentation modérée des transaminases et de la bilirubine libre.
- c) Enfin étant donné le nombre restreint de malades, 9 dans cette série, nous ne pouvons éliminer la simple coïncidence, et il est bien difficile de conclure.

Nous n'avons pas fait d'étude concernant le P.A.S. Cependant Curci, Ninni et Scoles (47) ont remarqué que le P.A.S. à dose habituelle peut libérer une fraction importante de rifampicine auparavant fixée par les protéines sériques, ceci par compétition au niveau des récepteurs protéiques (le P.A.S. est fixé lui aussi par ces substances). Nous savons que c'est la partie libre de rifampicine qui est efficace. Le P.A.S. augmente cette fraction libre, donc l'efficacité de la rifampicine .

- fraction libre : rifampicine seule : 9%
- fraction libre : rifampicine + P.A.S. (200 mcg/ml de sérum) : 22%

2) Interférence avec d'autres médicaments.

Des médicaments interfèrent avec la rifampicine, certains médicaments éliminés par le foie entrent en compétition avec elle, retardent son élimination, ainsi la biligraphie provoque des taux de rifampicémie remarquablement plus élevés (47-72).

La B.S.P. subit un léger retard d'élimination (47-72).

D'autres actions sont plus complexes : ainsi le phénobarbital par son action inductrice sur la cellule hépatique diminue de façon sensible la concentration sérique de rifampicine (125) (129). D'autres médicaments sont bien connus comme inducteurs d'enzymes : Remmer (126), puis Hecht (77) , ont dressé une liste provisoire de telles substances intervenant dans le métabolisme hépatique. Cette liste est déjà très longue et les familles médicamenteuses très diverses, on y trouve des hypnotiques tels les barbituriques, le glutéthimide, des anes-

thésiques gazeux (méthofluoflurane), des anticonvulsivants, des tranquillisants (méprobamate), des sulfamides hypoglycémiants (tolbutamide), des antihistaminiques etc... Ces phénomènes enzymatiques expliqueraient peut-être le mécanisme des variations importantes des taux observés d'un sujet à l'autre et précédemment constatés.

Enfin, des auteurs en particulier Rocher, Viallier et Bouvy (129) ont étudié les taux sériques et la toxicité hépatique de la rifampicine administrée en association avec des neuroleptiques et l'imipramine. Les taux calculés restent bien au-delà de la C.M.I. et le métabolisme de la rifampicine ne paraît pas perturbé. En cas de grossesse ou d'administration exogène de stéroïdes sexuels, les taux sériques se répartissent de façon identique à l'ensemble des cas (129).

Variations observées en fonction des doses, intérêt d'une posologie réduite.

Nous avons constaté une augmentation importante (x 3 ou 4) des taux de la 3^e heure lors du passage de 300 à 600 mg et une augmentation modérée lors du passage de 600 à 900 mg/jour, ce qui montre, s'il en était besoin, le bien fondé de la posologie de 600 mg/j, pour un adulte non taré de poids moyen.

La proportionnalité entre la posologie et les concentrations sériques est loin d'être constante et comme l'a montré Raultin de la Roy (124), les variations individuelles sont très grandes. Pour diminuer la menace d'ictère précoce et le risque d'interruption de la thérapeutique, en particulier chez les malades porteurs de tare hépatique soumis à une polychimiothérapie comprenant INH et rifampicine, de nombreux auteurs, comme Raultin de la Roy (123-124) , Decroix et Djuvoric (52) préconisent l'administration d'une posologie réduite à 300 mg/j. sous contrôle biologique.

Les variations individuelles imposent le dosage des rifampicémies, ces dosages devront être répétés après un mois de traitement; comme nous l'avons vu, ils sont alors beaucoup plus réguliers. La posologie peut-être ainsi adaptée en évitant le surdosage dangereux ou le sous dosage inefficace.

Ces auteurs ont constaté une réduction du nombre des ictères précoces, mais cela pouvait être dû également à la dose d'INH ramenée à la valeur de 5 mg/kg/jour admise sur le plan international.

C) DOSAGE BIOLOGIQUE DE SURVEILLANCE

Les explorations hépatiques systématiquement effectuées apparaissent pour certains (98), (72), d'un intérêt modeste.

3 dosages semblent cependant incontestés

La Bilirubine conjuguée et non conjuguée est un reflet fidèle de la cholestase encore qu'elle apparaisse avec un certain retard (102). On observe généralement des ictères à bilirubine mixte où prédomine la bilirubine conjuguée : Lesobre (92) Tacquet (145) , Morere (100-103) a cependant rapporté plusieurs cas d'ictère à bilirubine libre. Les deux accidents que nous avons observés étaient eux aussi uniquement à bilirubine conjuguée.

Le dosage des transaminases : l'hyper transaminasémie n'est pas constante en cas d'ictère. Des taux à la limite supérieure des taux normaux admis sont souvent retrouvés. Des dosages très élevés supérieurs à 1000 unités ont été rarement observés, ils ont été décrits par Brocard (25) et Taquet (145). Chez des malades recevant de l'INH, ce test de cytolyse hépatique paraît pour certains dont Guillermand (72) discutables, l'isoniazide étant considérée comme inactivateur de cet enzyme et ces auteurs lui préfèrent la sidérémie qui leur paraît un reflet plus fidèle de l'atteinte cellulaire hépatique. Nous n'avons pas retrouvé l'intérêt du dosage du fer sérique, les transaminases étaient modérément accentuées lors de nos deux ictères, le dosage du fer sérique n'était pas significatif.

Enfin la recherche de sels et pigments biliaires dans les urines sont pour certains un signe d'alarme des plus précoces (98).

Les autres éléments biologiques classiques ne donnent que peu de renseignements.

Les phosphatases alcalines ne sont franchement élevées qu'en cas d'ictères très rétentionnels.

L'épreuve de BSP est ininterprétable du fait des phénomènes d'interférence métabolique lorsqu'on administre la rifampicine.

Cependant l'étude de la courbe d'épuration sanguine de la BSP selon la technique de Nys Caroli peut donner des renseignements intéressants Morère (100) Capelle (34).

La protéinémie , la cholestérolémie, le temps de Quick et le complexe prothrombine ne sont perturbés que si les lésions hépatocellulaires sont très grandes. Les tests de floculation apparaissent pour beaucoup inutiles.

Les biopsies hépatiques apportent des données fondamentales mais ne sont pas encore de pratique courante.

Enfin deux examens particuliers

a) La recherche de l'antigène Australia

Nous pensons que cette recherche est justifiée, dans tous les cas d'altération hépatique, notamment lorsqu'il existe une cytolysé. De nombreux travaux ont montré la présence de cet antigène au cours des hépatites virales pour 50 % des cas environ. En contrepartie le nombre de porteurs sains est minime 0,15 % (sur 20.000 donneurs). Donc sans être un véritable diagnostic de certitude, la présence d'antigène Australia dans le sérum du malade doit faire hautement suspecter une étiologie virale. Son absence n'élimine pas le diagnostic.

b) Le test de transformation lymphoblastique (T. T. L.)

basé sur le fait que les " lymphocytes immunocompétents sont capables d'une régénération vers le stade blastique en présence de substances envers lesquelles le sujet auquel ils appartiennent est en état d'hypersensibilité " (103); ce test, lorsqu'il est positif, permet de conclure à un état d'hypersensibilité vis-à-vis de la substance testée, sans affirmer de façon absolue la responsabilité de cette substance dans le tableau clinique constaté. Celle-ci ne peut être affirmée que par l'épreuve d'exclusion et de réintroduction de médicament.

Donc si le T. T. L. est positif pour un médicament, la drogue en cause est d'autant plus suspecte que la recherche de l'antigène Australia est négative.

Ces deux tests ont permis en particulier à Morère, qui sur une série de 250 malades traités relève 24 cas de perturbations hépatiques, de conclure à une hépatite virale 9 fois et d'incriminer de façon certaine la rifampicine 4 fois et l'INH 6 fois.

D) DOSAGES EFFECTUES DANS LES AUTRES COMPARTIMENTS

a) Urines

La rifampicine se trouve à des taux très supérieurs aux C M I dans les urines.

Ces taux varient beaucoup au cours de la journée. Ils sont maximum entre la 3^e et 6^e heure, nos chiffres se rapprochent de ceux publiés par Porven (120) qui trouvait une moyenne de 178 mcg/ml à la 3^e heure et 138 à la 6^e heure.

Pour les taux moyens calculés en 24 h, nous remarquons que 10 à 35 % de la rifampicine administrée se trouve à l'état pur dans les urines. L'état hépatique et rénal du sujet est responsable en partie de cette extrême variabilité. De toute façon ils sont

supérieurs aux concentrations bactéricides (elles sont multipliées par un facteur 100). La rifampicine doit donc être considérée comme un agent très actif pour traiter une tuberculose urogénitale.

b) Le liquide pleural

La rifampicine d'après nos résultats serait présente dès la 3^e heure dans le liquide pleural et les taux semblent constants à partir de ce moment, nous avons vu qu'ils se situaient à 0,90 mcg et 0,60 mcg/ml de liquides. Ces taux sont supérieurs à la C M I calculée in vitro et la limite des concentrations habituellement considérée comme bactéricide. Cependant des auteurs comme Rabinovici et Bochino (121) trouvent des résultats nettement supérieurs aux nôtres; de l'ordre de 4 à 5 mcg/ml pour 600 mg de rifampicine par jour, et de 8 à 10 mcg/ml pour 900 mg.

c) le L. C. R.

Si actuellement l'efficacité de la rifampicine dans la tuberculose pulmonaire ou uro-génitale est bien établie, son efficacité dans les méningites tuberculeuses est parfois discutée. Le problème est de savoir si elle passe ou non la barrière hémoméningée et si ce passage est suffisant pour justifier son emploi.

De nombreux antituberculeux sont retrouvés dans le L. C. R. (166) tels que l'INH, la cyclosérine, l'éthionamide. D'autres passent faiblement mais de façon non négligeable, lors d'atteinte méningée, c'est le cas de streptomycine, éthambutol. Enfin quelque soit l'état des méninges les passages sont nuls pour le P. A. S., kanamycine et viomycine.

Jusqu'en 1972 peu d'études avaient été consacrées à ce problème. Des dosages avaient été effectués en particulier par Curci, Ninni, mais leur nombre restait assez limité.

Nous avons noté la présence de rifampicine dans le L. C. R. Sa concentration varie avec la concentration sanguine mais de façon retardée. Nous avons observé chez un même malade des taux de 0,14 mcg à la 3^e heure lors du pic de concentration sanguine, alors qu'ils étaient à 0,7 mcg à la 12^e heure.

Enfin nous avons remarqué que chez des malades à méninges non infectées, la rifampicine passait la barrière, que les taux variaient entre 0,2 et 0,7 mcg.

Ces résultats ne font que confirmer une étude récente et très complète publiée par Woehrle (166) où la diffusion de la rifampicine a été étudiée chez 22 malades dont 11 présentaient une méningite tuberculeuse. Ces auteurs ont pratiqué

80 dosages effectués aussi bien pendant la période aigüe que lors de la convalescence. La technique utilisée était la méthode de dilution en milieu liquide, utilisant un staphylocoque pathogène comme germe test.

Lors de la période évolutive les résultats trouvés étaient les suivants après 600 mg (11 malades).

	<u>Sérum</u>	<u>L. C. R.</u>
3 h	8, 9	0, 49
4 h	24, 9	0, 33
12 h	5	0, 57

Lors de méningite aigüe non tuberculeuse (5 malades)

	<u>Sérum</u>	<u>L. C. R.</u>
3 h	14, 9	0, 45
12 h	0, 6	0, 2

Méningite tuberculeuse après 3 mois d'évolution (4 malades)

	<u>Sérum</u>	<u>L. C. R.</u>
3 h	15	0, 4
12 h	3	0, 29

Avec lui nous pouvons conclure que dans le traitement des méningites tuberculeuses, la rifampicine a une diffusion dans le LCR qui est loin d'être négligeable. Le taux moyen trouvé reste relativement efficace jusqu'à la 12è heure, il oscille entre 0, 2 et 0, 8 mcg/ml ces concentrations étant pour beaucoup d'auteurs bactériostatiques à la limite de la bactéricidie. Ces chiffres ont été retrouvés chez des sujets n'ayant pas d'inflammation ni d'infection méningées et semblent confirmer l'hypothèse émise par Woehrle le passage de rifampicine n'est pas sous l'étroite dépendance de l'état des méninges du patient.

La rifampicine administrée en une prise unique de 600 à 900 mg chez l'adulte passe donc de façon non négligeable la barrière méningée ; des taux bactériostatiques sont habituellement retrouvés dans le L. C. R. quelque soit l'état des méninges (phase aigüe ou période de convalescence).

- d) Nous n'avons pas dosé cet antibiotique dans d'autres compartiments cependant, nous avons trouvé dans la littérature des travaux consacrés aux taux tissulaires. C'est principalement les travaux de Canetti (30) et de Rabinovici (121) qui traitent de ce problème et que nous nous permettons de résumer. Le calcul des taux était fait pour une dose sérique de 600 mg.

Dans le parenchyme pulmonaire sain

Les taux sont toujours supérieurs à ceux du sérum sanguin, il varie, de 4 mcg à 30 mcg, le rapport concentration pulmonaire sur concentration sérique variant de 1,3 à 6.

Dans les parois des cavernes et dans les scléroses

Les chiffres trouvés sont voisins des concentrations sériques, un peu plus élevés pour la paroi des cavernes (rapport 1,5).

Dans le caséum

Les chiffres sont inférieurs, les concentrations variant entre 0,4 et 3 mcg.

le rapport $\frac{\text{taux caséum}}{\text{taux sérum}}$ se situant entre 0,14 et 0,62

Enfin dans les expectorations

la rifampicine est également présente (de 0 à 12 mcg/ml)

La confrontation de ces résultats avec les autres drogues antibacillaires INH dosé par Bartman et Fraise (10) , Eule (55), l'éthionamide dosé par Eule et Werner (55) et la streptomycine dosée par Canetti - Grumbach (30) conduit à quelques remarques. La rifampicine est la seule drogue à posséder des taux pulmonaires nettement supérieurs aux taux sériques, il en est de même du rapport sérum / paroi cavaire. A l'intérieur du caséum, ce taux est moindre, inférieur à celui calculé avec la streptomycine et l'éthionamide qui est étonnamment concentré à l'intérieur des nécroses. Cependant étant donné les faibles taux sanguins obtenus avec l'éthionamide, la CMI de ce produit, et, dans le cas de la streptomycine, sa pénétration très imparfaite dans les macrophages nous pensons que dans ces circonstances, la rifampicine garde son avantage.

-:-:-:-

C O N C L U S I O N

Dans ce travail concernant l'étude des concentrations de rifampicine dans les humeurs chez 45 tuberculeux.

1) Nous rappelons :

- Ses propriétés physicochimiques
- Son mécanisme d'action au niveau moléculaire dans la cellule bactérienne.
- Son activité antibactérienne et les contingences qu'impliquent son emploi principalement le risque d'apparition de résistance nécessitant une polychimiothérapie adaptée.
- Son métabolisme, en particulier hépatique où se produit une désacétylation qui sera totale vers la 6^e heure.
La rifampicine subit un cycle entérohépatique, alors que D.A. rifampicine est éliminée directement. Ce mécanisme permet de conserver pendant plusieurs heures des taux efficaces.
- Sa tolérance : les petits incidents mineurs et surtout les perturbations hépatiques cliniques ou biologiques et leur évolution. L'hépatotoxicité propre de la rifampicine est difficile à démontrer, mais son pouvoir ictérogène lorsqu'elle est administrée en polychimiothérapie et en particulier avec l'INH est indéniable.
Nous avons essayé d'analyser les différentes hypothèses concernant le mécanisme d'action de cette toxicité et les différents facteurs qui y interviennent.

2) Notre étude concerne 45 tuberculeux, tous des hommes, recevant 600 mg par jour, en une seule prise le matin. Des dosages de rifampicine sont effectués le 1^{er} jour, puis à intervalle régulier pendant la durée du traitement hospitalier. Au total 480 dosages ont été effectués.

Pour ce faire, nous avons choisi la technique microbiologique de diffusion en gélose avec le *Bacillus Brevis* comme germe test.

Nous avons étudié l'évolution des taux sériques pendant la journée, la durée du traitement en fonction des autres drogues administrées, des doses de l'état hépatique. Pour quelques malades, nous avons

effectué des dosages dans les urines, le liquide pleural, le LCR.

3) Nous avons mis l'accent dans la discussion sur les diverses techniques et les résultats.

- l'importance du choix du germe test
- la variabilité importante des taux pour un même malade et d'un malade à l'autre.
- la grande dispersion des dosages en début de traitement
- la chute modérée des taux au bout de 3 semaines de traitement
- les drogues interférant sur les rifampicémies, en particulier les " inducteurs d'enzyme ", l'INH par contre n'a aucune influence.
- l'importance de la dose : 600 mg semble la dose idéale pour un sujet de poids moyen sans tare hépatique, la posologie réduite à 300 mg est très intéressante dans les cas limites.
- pour ce qui est des contrôle biologiques hépatiques, 3 examens sont importants : le dosage de la bilirubine, des transaminases et des sels et pigments biliaires.
Deux examens sont d'un recours précieux pour affirmer l'étiologie de l'ictère lors de son apparition : la recherche de l'AG Australia et le test de transformation lymphoblastique.
- les résultats des dosages obtenus dans les autres compartiments :
 - dans les urines : concentrations très importantes, 10 à 30 % de la rifampicine ingérée y sont retrouvés.
 - dans le liquide pleural : les taux nous sont apparus plus faibles que ceux trouvés par l'ensemble des auteurs.
 - dans le LCR : les dosages ont été pratiqués lors d'une méningite tuberculeuse et chez des malades dont les méninges n'étaient pas siège d'infection, la rifampicine passe la barrière et les concentrations dans le LCR sont à la limite de la bactéricidie, quelque soit l'état des méninges.

Au terme de cette étude, la survenue d'ictère, le plus souvent bénins, mais parfois d'évolution dramatique présentent un risque acceptable compte tenu de l'action exceptionnelle de cet antibiotique majeur, classé actuellement comme le plus actif des antituberculeux.

Les dosages de rifampicine in vivo sans être systématiques doivent être de pratique courante dans les cas limites : adaptation de la posologie chez les malades pour lesquels l'élimination du produit est ralentie ou retardée. La tuberculose pleurale et surtout méningée sont accessibles au traitement, les dosages renseignent alors sur son efficacité; ainsi peut-on ajuster le traitement au cas particulier et utiliser cet antibiotique aussi puissant de façon plus efficace et rationnelle.

-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ACAR JF -
La rifampicine dans les infections bactériennes en dehors
de la tuberculose.
Revue du praticien - 1971 - 21 - 30 bis

- 2 - ACOCELLA G - NICOLIS FB - and LAMARINA A -
a study on kinetic of rifampicin in man. 5th Int. Congr.
Chemotherapy. Vienna - 1967 - 5 - suppl. 1 p 87

- 3 - ACOCELLA G -
in : discussion, Rev tuberc. Pneumol (PARIS)
1969 - 33 bis p 118

- 4 - ACOCELLA G - PAGANI V - MARCHETTI M - BARONI GC
NICOLIS FB -
Kinetic studies on rifampicin. 1. Serum concentrations
analysis in subjects treated with different oral doses over
a period of two weeks.
Chemotherapy - 1971 - 16 - 356

- 5 - ACOCELLA - MATTUSSI - NICOLIS - PALLANZA and TENCONI
Biliary excretion of antibiotics in man.
Gut 1968 - 9 - 536

- 6 - AUGIER - PARROT - MARCHAL - GILLET -
Evolution bactériologique comparée chez deux groupes de
tuberculeux pulmonaires graves, l'un traité par une
association à base de rifampicine, l'autre par une association
à base d'INH.
Rev. tuberc. (PARIS) 1969 - 33 - 3, 414

- 7 - ARIOLI - PALLANZA - FURESZ et al :
Rifampicin A new rifamycin - Bacteriological studies
Arzneimittelforschung (Drug Research),
1967 - 17 - 523

- 8 - BABINET CH - CONDAMINE H -
Mutants résistant à la rifampicine modifiés dans leur DNA
RNA - Polymérase - Presse méd. 1968 - 76 - 1838

- 9 - BALEA T - MARCHE C - MARCHE J -
Effets hépato-biliaires de l'association rifampicine-isoniazide
11. Etude histologique chez la souris tuberculisée .
Thérapie - 1970 - 25 - 125

- 10 - BARTMANN K - FREISE G -
Mikrobiologisch bestimmte Isoniazid - Konzentrationen
im Gewebe von Tier und Mensch. Beitr. Klin. Tuberk
1963 - 127 - 546
- 11 - BARIETY M et COLL -
Rifampicine - première étude des dosages plasmatiques au
cours de traitements prolongés chez des tuberculeux pul-
monaires.
Rev. Tuberc. Pneumol (PARIS) 1968 - 32 - p 63
- 12 - BASTIN R - PECHERE JC - TANCREDE C - SICARD D - HARPEY JP
Premiers résultats du traitement par la rifampicine de quelques
états septicémiques dont 4 avec endocardites.
Bull. Soc. méd. PARIS 1968 - 119 - 527
- 13 - BASTIN R - VILDE JL - FROTTIER J -
Traitement des endocardites infectieuses -
Rev. Prat 1970 20 - 19 3153
- 14 - BAUDENS JG - CHABBERT YA -
Rifampicine : bactéricidie et bactériopose
Path et Biol 1969 - 17 - 391
- 15 - BEN - ISHAI Z - HELLER E - GOLDBLUM N - BECKER Y
Rifampicin pox-virus and trachoma agent.
Nature(LOND) 1969 29 224
- 16 - BERGAMINI N - BINDA - FERRARIO A et Al
Liver function in to patients under rifampicin treatment.
Symposium on Rifampicin.
Prague - 1970 - Oct. 152
- 17 - BERGAMINI N - MAINARDI L - ROSASCHINO F -
Blood serum level and urinary excretion of rifampicin in
children . 6 th International - Congress of Chemotherapy
Tokyo 1969 - August 10 - 15
- 18 - BERGAMINI N - FERRARIO A - FOWST G -
Considérations sur l'emploi de la rifampicine dans la tuber-
culose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités.
Rev Tuberc (PARIS) 1969 - 33 bis - 295
- 19 - BERTHELOT P - SICOT C -
Les hépatites médicamenteuses - Gaz -
Med. Fr. 1969 - 76 - 4141

- 20 - BLAJCHMAN M - LOWRY RC - PETIT JE - STRADLING P
Rifampicin-induced immune thrombocytopenia
Brit. Med j. 1970 - 3 - 24
- 21 - BLASI A -
Rifampicin levels in the blood , tissues and lesions
Symposium on Rifampicin (Praga 5-9 October 1970)
Proceedings of Symposium - p 113
- 22 - BLASI - NINNI - OLIVIERI -
Penetrazione e persistenza della
Rifampicina a livello tessutale e lesionale.
" Archivio Monaldi per la Tisiologia e la malattie d'ell'
apparato respiratorio" -
1971 - Septembre - Octobre 26 - N° 5
- 23 - BOMAN -
Rifampicin - isoniazid compared with P.A. SG
Isoniazid Streptomycin in initial treatment of pulmonary
tuberculosis : A controlled cooperative. Chest.
Juin 1972 - 61 - N°6 - page 533 trial ;
- 24 - BOUANCHAUD d h : ACAR JF -
Résistance à la rifampicine - Observations " in vitro "
et " in vivo " .
Path et Biol 1969 - 17 - 763
- 25 - BROCARD H - AKOUN G - DEPIERRE A - MUON N - TOBE FM -
Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la rifampicine
Rev tuberc (PARIS) 1969 - 33 - 2 - 211
- 26 - BROUET G - MODAI J - VERGEZ P -
Essais cliniques de la rifampicine en monothérapie -
Etude des taux sériques -
Rev. Tuberc. Pneumol (PARIS) 1969 - 33 - 27 - 42
- 27 - BURCHARD G - PETITJEAN R -
Un antituberculeux majeur : la rifampicine J. Med.
Strasbourg 1970 - 1 - 79
- 28 - CANETTI G - DJUROVIC V - LE LIRZIN M et Al
Etude comparative de l'évolution des taux sanguins de
rifampicine chez l'homme par deux méthodes microbio-
logiques différentes.
Rev. Tuberc. Pneumol
(PARIS) 1970 - 34 - 93

- 29 - CANETTI G - LE LIRZIN M - PORVEN G - RIST N
GRUMBACH F -
some comparative aspects of rifampicin and isoniazid
Tubercle (LOND.) 1968 49 - 367
- 30 - CANETTI G - PARROT R - PORVEN G - LE LIRZIN M
Les taux de rifampicine dans le poumon et dans les lésions
tuberculeuses de l'homme.
Acta tuberc pneumol belg 1969 - 60 - 315
- 31 - CANETTI G - KACZMIERZAK A - LE LIRZIN M
Un classement des drogues antituberculeuses selon
les taux sanguins chez l'homme.
Rev. Tuberc (PARIS) 1971 35 - 1-5
- 32 - CANETTI G - LE LIRZIN M - PORVEN G -
Comparaison entre la rifampicine et l'isoniazide.
Dilutions inhibitrices minimales de sérum de l'homme
aux doses thérapeutiques habituelles.
Rev Tuberc (PARIS) 1969 33 bis 9-1-94
- 33 - CAPELLE P - MORA - FELDMAN G - BERTHELOT P
et FAUVERT M -
Action de la rifampicine sur le fonctionnement hépatique
de l'homme (à paraître).
- 34 - CAROLI J et COLL -
Les ictères de la rifampicine.
Hopital ST ANTOINE - Colloque du 10 Octobre 1970
- 35 - CAULIN CH -
Les troubles digestifs d'origine médicamenteuse.
Les atteintes hépatiques et pancréatiques.
La Presse Médicale 1971 - 79 - N° 49 2230 - 2236
- 36 - CHEVREL R -
Rifampicine et foie
La Presse Médicale 1971 - 16 Octobre -
79 N° 43 - 1911 - 1912
- 37 - CLARK RJ
Antiviral action of rifampicin ., New Eng J Med
1971 - 284 (12) - 675
- 38 - CONSTANS P - MORIN Y - ST PAUL M et AL
56 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par
l'association rifampicine isoniazide selon une
expérimentation codifiée -
Rev. Tuberc Pneumol (PARIS) 1969 33 - 145 - 162

- 39 - CONSTANS P - MORIN Y - ST PAUL - COURY C -
BONNAUD G - BARIETY -
L'association rifampicine - isoniazide - Résultats
bactériologiques et radiocliniques du traitement de
56 tuberculoses pulmonaires récents -
Rev. Tuberc (PARIS) 1969 - 33 bis 147
- 40 - CONSTANS P - ST PAUL M - MORIN Y
Rifampicine - première étude des dosages plasmatiques
au cours de traitements prolongés chez des tuberculeux
pulmonaires.
Rev. Tuberc Pneumol (PARIS) 1968 - 32 - 991 - 1006
- 41 - CONSTANS P - PARROT R - COURY CH -
La négativation bactériologique et l'évolution anatomique
dans les pièces pulmonaires après traitement par la rifam-
picine d'une durée inférieure à dix mois (10 cas)
Rev. Tuberc. (PARIS) 1970 - 34 - 511
- 42 - CONSTANS P - ST PAUL M - MORIN Y - BONNAUD G -
BARIETY M
Les taux plasmatiques de rifampicine - Etude des corré-
lations cliniques et biologiques sur 440 dosages -
Rev. Tuberc. (PARIS) 1969 - 33 bis - 97
- 43 - CONSTANS P - BARRON - PARROT - COURY -
A study of 200 cases of active pulmonary tuberculosis
treated with rifampin - isoniazid a follow up history of one
and one half to tree years - Chest 1972 Juin - 61 N° 6
p 539.
- 44 - COURTY G - MARTRE Ph - GUIMONT P - COURTY GR
TESSIER R -
Les méningites tuberculeuses - A propos de 15 cas -
Bordeaux méd. 1970 - 3 1805
- 45 - CURCI G - CLAAR E - BERGAMINI N et al :
Studies on blood serum levels of rifampicin in patients
with normal and impaired liver function.
VII International Congress of Chemotherapy
Prague 1971
- 46 - CURCI G - DELLA CAVA F - VITALE L -
Sulla ripartizione fra sangue e liquor della rifamicina AMP
Minerva med 1969 - 60 - 2399.

- 47 - CURCI G - NINNI A - SCOLES E -
 Quelques recherches sur la pharmaco-cinétique de
 la rifampicine -
 Rev Tuberc (PARIS) 1969 - 33 Bis 81
- 48 - CURCI - BERGAMINI - DELLI VENERI - NINNI - NITTI
 Half life of rifampicin after repeated administration
 of different doses in human.
 Chemotherapy 1972 - 17 - 373 - 381
- 49 - CURCI - BERGAMINI - DELLI VENERI - NINNI - NITTI
 Sul comportamento della rifampicina e del tasso
 bilirubinemico dopo somministrazione isolata o ripetuta
 di differenti dosi per Kg di peso corporea nell' uomo
 " Archivio Monaldi " 1970 Nov. Déc. 25 N° 6
- 50 - CURCI G - LOSCALZO B - NINNI A -
 Interferenze farmacocinetiche fra rifamicine e farmaci
 ad eliminazione epatica - XVIII Congresso Italiano di
 Tisiologia - Milano 4-6 Novembre 1966 2 - 151
- 51 - DAMELON -
 Contribution à l'étude des ictères au cours de la chimio-
 thérapie incluant la rifampicine - Thèse PARIS 1971
 UER - Pitié Salpêtrière - Université PARIS VIè
- 52 - DECROIX G - DJUVORIC V -
 Taux sanguins de rifampicine chez les tuberculeux
 cirrhotiques - Rev. Tuberc et PNeumol 1972 - 36 - 1003.
- 53 - DERRIDA J - FROTTIER J - PAULY - LAUBRY C - VILDE JL
 Résultats du traitement des endocardites infectieuses -
 Rev. Prat 1970 - 20 - 19 3169
- 54 - DIEU JC -
 Rôle de l'isoniazide dans l'hépatotoxicité de l'association
 INH - Rifampicine dans la tuberculose de l'enfant -
 Journal de médecine de Lyon 1972 - 53 -
- 55 - EULE H - WERNER E -
 Simultane Isoniazid und Ethionamid Konzentrationen
 bestimmungen in der Lunge
 Z. Tuberk 1965 123 - 334.
- 56 - FABIANO A -
 La nostra esperienza sulla rifampicina nel trattamento
 delle infezioni dell' apparato urinario - Puglia Chir
 1969 - 12 - 27

- 57 - FOUCHARD J - CARPENTIER A -
Le traitement chirurgical des endocardites infectieuses
en évolution.
Rev. Prat 1970 - 20 - 19 - 3159
- 58 - FURESZ S - ARIOLI V - PALLEENZA R -
Antimicrobiol properties of new derivatives of rifamycin
SV 1966 In Antimicrobial Agents and Chemotherapy
1965 p 770-777
- 59 - FURESZ S - SCOTTI R - PALLEENZA R et Al :
Rifampicin - A new rifamycin III - Absorption, distribution
and elimination in man.
Arzneimittelforschung (Drug Research) 1967 17 - 532
- 60 - FURESZ S -
Propriétés biologiques de la rifampicine -
Rev TUB et Pneumol 1969 - 33 bis 15-24
- 61 - FURESZ S -
Symposium rifadine - Debats Rev Tub et Pneumol
1969 - 33 bis, 112 - 113
- 62 - FURESZ S -
Chemical and biological properties of rifampicin -
Antibiot et Chemother (Basel) 1970 - 16 - 316
- 63 - GLADYS - HOBBY -
Summation of experimental studies on the action of
rifampicin. Chest 1972 Juin - 61 N° 6 p. 550
- 64 - GLADYS L - HOBBY -
The rifamycin A Unique series of Antimicrobial.
Chest 1972 - Juin - 61 - N° 6 p. 517
- 65 - GOODMAN LS - GLIMAN A -
Pharmacological basis of therapeutics. Ed 3 -
The Mac Millan Company New York 1965 pp 1234
1277 - 1319 - 1323 - 1326 - 1327 - 1330.
- 66 - GOULON M
Infections à pyogènes traitées par la rifampicine.
A Symposium on Rimactane- Basle 1st November 1968 p. 53
- 67 - GOUNELLE H et MARCHE J
Interêt du dosage couplé du phosphore minéral et de
l'activité phosphatique du sang pour le diagnostic des
ictères. C.R. Soc. Biol (PARIS) 1944 - 138 - 782 - 784

- 68 - GRUMBACH F - RIST N -
 Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine
 dérivé de la rifamycine SV - Rev Tuberc (PARIS) 1967
31 - 749
- 69 - GRUMBACH F -
 L'activité de la rifampicine sur la tuberculose expéri-
 mentale de la souris . Développement de la résistance
 à la rifampicine. Effets thérapeutiques des associations
 de différents médicaments à la rifampicine.
 Antibiot Chemother 1970 - 16 - 1
- 70 - GRUMBACH F -
 Expérimental " in vivo " studie of new antituberculosis
 drugs : capreomycin, ethambutol, rifampicin. Tubercle
 (Edinb) 1969 50 - suppl. 12
- 71 - GRUMBACH F -
 Comparaison entre la rifampicine et l'isoniazide - Activité
 expérimentale chez la souris. Rev Tuberc. (PARIS) 1969
33 bis - 53
- 72 - GUILLERMAND J -
 Les incidences hépatiques de la rifampicine -
 Rev. Prat 1970 - 20 - 2415
- 73 - GUILLERMAND J -
 Toxicité et effets secondaires de l'isoniazide -
 La revue du Praticien 1963 - 13 - N° 18 - 2277 - 2288
- 74 - GUILLERMAND J - ESVANT J - BRAND A - ETIENNE -
 Note préliminaire sur l'évolution de la sidérémie chez
 les tuberculeux traités par les associations thiomides
 isoniazide et rifampicine - isoniazide.
 Thérapie 1970 - 25 - 137 - 141
- 75 - GYSELEN A - VERBIST L - COSEMANS J et AL - A cooperative
 study on rifampicin in original treatment of advanced pul-
 monary tuberculosis. Acta Tuberc Pneumol -
 Belg. 1969 - 60 - 563 -
- 76 - HARTMANN G - HONIKEL KO - KNUSEL F - NUESCH J
 The specific inhibition of the DNA directed RNA synthesis
 by rifamycin. Biochim. Biophys. Acta (Amst) 1967 - 145 843
- 77 - HECHT Y -
 Les inducteurs d'enzymes et leurs applications thérapeu-
 tiques. Conc Med. 1971- 93 (19) 3495- 3501.

- 78 - HOBBY GL- LENRET TF - MAIER - ENGALLENA J
 " In vitro " activity of rifampin against the HB 37 RV strain
 of micobactérium tuberculosis.
 Amer. Rev Resp Dis 1969 - 99 - 453
- 79 - HOBBY GL-
 Summation of experimental studies on the action of rifampin.
 International Symposium Rifampin in Initial Treatment of
 tuberculosis - 1971 - October.
- 80 - HOW -
 does rifampin function, Editorial, Nature (LONDON)
 1969 - 224 - 10
- 81 - HUGUES IE - SMITH H - KANE PO -
 Ethionamide - its passage into the cerebro-spinal fluid
 in man. Lancet 1962 - 1 - 616 - 617
- 82 - HUGUES FC - MARCHE C - MARCHE J -
 Effets hépato-biliaires de l'association rifampicine-isoniazide.
 I. Etude histologique chez le rat. Thérapie 1969 - 24 - 899
- 83 - HUGUES FC - MARCHE C - MARCHE J -
 Effets hépato-biliaires de l'association rifampicine-prothiona-
 mide. I. Etude histologique chez le rat Thérapie 1970
25 - 131 - 136
- 84 - HUSSELS H - SCHUTZ I -
 Rifampicin-Hemmtiter bei Tuberkulosebakterien-Wildstämmen
 und Rifampicin-Serumkonzentrationen bei Tuberkulosekranken
 Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 1969-140-304
- 85 - International Symposium on rifampicin. Respiration
 1971 - 28
- 86 - KONIG K :
 Rifampicin in the treatment of urogenital tuberculosis clinical
 and experimental results. 6 th International Congress of
 Chemotherapy -
 TOKYO 1969 - August - 10 - 15
- 87 - LAL S - SINGHAL SN - BURLEY DM et AL
 Effect of rifampicin and isoniazid on liver function.
 Br Med 1972 1 - 148
- 88 - LEES AW -
 Rifampicin toxicity . Report of meeting of British Thoracic
 an Tuberculosis Association. Tubercle 1970 - 51 - 217 -

- 89 - LEES AW - ALLAN GW - SMITH J et AL
Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin
plus ethambutol therapy. Tubercle 1971 - 52 - 182
- 90 - LEES AW - ASGHER B - HASI EM MA et AL -
Jaundice with rifampicin treatment. Br J Dis Chest
1970 - 64 - 90
- 91 - LESOBRE R - RUFFINO J - TEYSSIER L - ACHARD F - BREFORT G
Les ictères au cours du traitement par la rifampicine.
(12 observations) - Rev Tuberc. (PARIS) 1969-33-393.
- 92 - LESOBRE R - RUFFINO J - TEYSSIER L - DRUTEL P -
BREFORT G -
Epidémiologie de l'ictère chez 1974 tuberculeux hospitalisés
Rev Tuberc (PARIS) 1970 - 34 - 2 - 296
- 93 - LEVI-VALENSI P - GIROULLE H - PLAQUET R - DUPAS J
ABRIC J - DANSE E - VONACHEN P -
Etude des variations des transaminases avant tout traitement
et au cours du traitement de la tuberculose par la rifampi-
cine - Rev Tuberc (PARIS) 1970 - 34 - 422
- 94 - MAGGI N - VIGEVANI - PALLEENZA R -
Desacétyl-rifampicins - préparation and antibacterial
properties. Experiantia (BALE) 1968 - 24 - p. 209
- 95 - MAGGI N - FURESZ S - PALLANZA G
Rifampicin desacetylation in the human organism -
Arzneimitt forsch 1969 - 19 - 651
- 96 - MAGGI N - PASQUALUCCI CR - BALLOTTA R et AL -
Rifampicin a new orally active rifamycin. Chemotherapia
II - 1966 - 285 - 292.
- 97 - MAGGI N - PALLANZA R - SENSI P
New derivatives of rifamycin SV 1966 - In Antimicrobial
Agents and Chemotherapy - 1965 - P 765 - 769.
- 98 - MARCHE J - HUGUES FC - GRAISELY B et AL -
Les hépatites ictérogènes au cours des traitements associant
isoniazide et rifampicine. Observations cliniques et expé-
rimentales - Rev Tuberc Pneumol (PARIS) 1971 35 - 55 - 76
- 99 - MORERE P - STAIN JP - CHAUVÉE MC et AL -
Essais cliniques de la rifampicine. Rev Tuberc Pneumol
(PARIS) 1969 - 33 bis - 177
- 100 - MORERE P - BOUREILLE - J - MATRAY F et AL -
Etude des fonctions hépatiques chez les malades traités
par la rifampicine. Rev Tuberc Pneumol (PARIS) 1970
34 - 403 - 414

- 101 - MORERE P - STAIN JP - HUBERT J et AL -
Contrôle anatomique et bactériologique de l'efficacité
de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose
pulmonaire - Rev Tuberc Pneumol (PARIS) 1970 - 34 -
434 -
- 102 - MORERE P -
Ethambutol et rifampicine dans le traitement de la tuber-
culose. Enseignement Post Universitaire de Basse
Normandie. 1972 N° 1.
- 103 - MORERE P - STAIN JP - BOUREILLE J et COLL -
Ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois
rifampicine et isoniazide - Rev Tuberc Pneumol 1970
34 - 8 - 110
- 104 -
New drugs against tuberculosis . Lancet 1969 - 1081 - May 31.
- 105 - NINNI A - DELLA CAVA F - VITALE L -
Indagini sul passaggio della rifampicina nel liquor cerebro-
spinale. La riforma medica 1971 N° 36.
- 106 - NITTI V - DELLI VENERI F - NINNI A
Sul comportamento dei livelli ematici di rifampicina nel
corso del trattamento. Arch. Monaldi 1970 - 25 - 310
- 107 - NITTI V - DELLI VENERI F - NINNI A -
Rifampicin blood serum levels and half-life during prolonged
administration in tuberculous patients.
Chemotherapy 1971 (in press).
- 108 - NITTI V - CATENA E - DELLI VENERI F et AL -
Rifampin in association with isoniazid streptomycin
and ethambutol resectively in the initial treatment of
pulmonary tuberculosis. Amer Rev Resp Dis 1971 - 103
329
- 109 - NITTI V - CATENA E - DELLI VENERI F et AL -
La tolérance de la rifampicine dans le traitement prolongé
des formes récentes et chroniques de la tuberculose
pulmonaire. Ftiziologia 1971 - 20 (suppl) 1969.
- 110 - OUDET J - BURGHARD G - VANDEVENNE A -
Les conditions nouvelles du traitement de la tuberculose
J. Med. Strasbourg 1970 - 1 - 599
- 111 - OURY M - TUCHAIS E - TUCHAIS M -
Epidémiologie des ictères dans un service de phtisiologie.
Responsabilité de la rifampicine - Rev Tuberc (PARIS)
1970 - 34 - 3 - 416.

- 112 - PALLANZA R - ARIOLI V - FURESZ S - BOLZONI G
Rifampicin - A new rifamycin II - Laboratory studies
on the antituberculosis activity and preliminary
clinical observations. *Arzneimitt. Forsch.* 1967
7 - 529 - 534
- 113 - PECHERE JC - TANCREDE C -
Evolution des concentrations sériques et urinaires de
la rifampicine au cours des traitements. *Path et Biol.*
1969 17 - 155
- 114 - PIERON R - MARIEN CL - JAGUEUX M -
Ictères et rifampicine - *Sem Hop* - 1971 - 47 (20)
1286-1295.
- 115 - PIERON R - MARIEN CL -
Foie et rifampicine - Journée de pneumologie - Entretiens
Bichat 1972.
- 116 - PLACE VA - PYLE MM - DE LA HUERGA J
Ethambutol in tuberculous meningitis - *Amer Rev of*
Resp Dis 1969 - 99 - 783 - 785
- 117 - PLONTEUX G - TOULET J - VITEAU JM - ABIVEN M -
BONFANTE N -
Tolérance hépatique chez l'homme de l'association
rifampicine - isoniazide. *Ann. Gastro-enterol* - 1971
7 - 1 - 24
- 118 - PLONTEUX G -
Méthodologie de l'étude de la tolérance hépatique des
médicaments en clinique médicale. *Thérapie* 1969
24 - 237 - 249
- 119 - PLONTEUX G - TOULET J - VITEAU JM - ABIVEN M -
BONFANTE N -
Tolérance hépatique chez l'homme de l'association
rifampicine isoniazide. A propos de 44 observations.
Arch. franç. Mal. Appar. dig 1970 - 59 615 - 616.
- 120 - PORVEN G - CANETTI G -
Le taux de rifampicine dans le sérum de l'homme
Rev Tuberc (PARIS) 1968 - 32 - 707
- 121 - RABONOVICI M - BOCCHINO -
Sulla capacita di passaggio della rifampicina in alcuni
materiali organici. *Rev Prat Tuberc* 1969 - 42 - 329 334
- 122 - RADNER DB -
Changing concepts in treatment of tuberculosis. *Chest*
1972 Juin - 61 - N° 6 p. 520

- 123 - DE RAUTLIN de la ROY Y - PATTE F et G - MORICHAU - BEAUCHAUT -
Taux sériques de rifampicine avec des posologies réduites (300 mg).
Rev Tuberc Pneumol (PARIS) 1971 - 35 - 342 - 350
- 124 - DE RAUTLIN de la ROY Y - MORICHAU - BEAUCHANT G PATTE F -
Comparaison des taux sériques de rifampicine avec une posologie habituelle et réduite (600 et 300 mg/j).
Médecine et maladies infectieuses 1971 - 1972 - 12 - 495 - 503.
- 125 - DE RAUTLIN de la ROY - BEAUCHANT G - BREUIL K PATTE F -
Diminution du taux sérique par le phénobarbital.
Press Med 1971 - 79 - 350
- 126 - REMMER H -
The role of the liver in drug metabolism - Amer - Jour Med. 1970 - 49 - 617 - 629
- 127 - RIESS W - SCHMID K - KEBERLE H - DETTLI L - SPRING P
Pharmacokinetic studies in the field of rifamycins.
6 th International Congress of Chemotherapy.
TOKYO - 1969 - 2 - 905.
- 128 - ROBERT G - LONDON -
The place of rifampin. Chest 1972 Juin 61 - N° 6 - 524
- 129 - ROCHER G - VIALLIER J - BOUVY F -
Taux sériques et toxicité hépatique de la rifampicine.
Revue de l'Institut Pasteur de Lyon 1972 - 5 - N° 3
331 - 360.
- 130 - SATINGER - SINGHAL SN - BURLEY DM - GROSSLY G -
Effect of rifampicin and isoniazid on liver fonction.
British Médical Jounal 1972 - 15 - 1
- 131 - SCHARER et SMITH JP -
Sérum transammase elevations and other hepatic abnormalities in patients receving isoniazid. Annals of internal medecine 1969 - 71 - N° 6 1113 - 1120.
- 132 - SENSI P - MAGGI N - FURESZ S et AL -
Chemical modifications and biological propertie of rifampicin. 1967. In Antimicrobiol Agents and Chemotherapy 1966 - 699 - 714.

- 133 - SERINGE PH -
Sur la diminution du taux sérique de la rifampicine par
le phénobarbital. Presse Med 1971 - 79 - 721
- 134 - SCHIATTI P - MAGGI N - SENSI P - MAFFII G -
Biliary excretion rate of semisynthetic rifamycins in the
rat. Chemotherapia (Basel) 1967 - 12 - 155
- 135 - SHIGEICHI - SUNAHARA et HIDEO NAKAGAWA -
Metabolic study and controlled clinical trial of rifampin.
Chest 1972 Juin - 61 - N° 6 p. 526.
- 136 - SOFFER A -
Tuberculosis in this decade. Chicago . Chest 1972 Juin
61 N° 6 p. 517
- 137 - SPRING P -
The pharmacokinetics of rimactane in patients with
impaired liver and kidney functions. A symposium on
rimactane (1st nov 1968). Ciba Basel 32 - 34
- 138 - SUBAK - SHARPE - PENNINGTON - SZILAGYI - TIMBURY
WILLIAMS -
The effect of rifampicin on mammalian viruses and
cells. RNA - Polymerase and transcriptions- Proceedings
of the 1st International Lepetit Colloquium, Florence
1969 - November - North Holland Publ. Co Amsterdam
1970 - 260
- 139 - SUBAK-SHARPE JH - TIMBURY MC - WILLIAMS JF -
Rifampicin inhibits the growth of some mammalian
viruses. Nature (LOND) 1969 - 222 - 341
- 140 - SYMPOSIUM Européen Rifampicine : Louvain 10-11 Mars 1969
Acta tuber pneumol bel 1969 - 60 - 249-588
- 141 - SYMPOSIUM RIFADINE-TUBERCULOSE PULMONAIRE
PARIS - 25 - 26 Janvier - 1 368 P. Rev Tuberc Pneumol
33 bis (suppl).
- 142 - SYMPOSIUM on RIMACTANE -
BASLE - 1968 November - 1 - vol 108 p. CIBA
BALE 1969.
- 143 - TACQUET A -
Méthode de dosage sérique de la rifampicine.
Assoc Anc Elèves Inst Pasteur - LILLE 12 Oct. 1968
1 - 2 (non publié).

- 144 - TACQUET A - DEVULDER B - MARTIN - DANIEL H
LE BOUFFANT L -
Activité antimycobactérienne de la rifampicine. Etude
" in vitro " et " in vivo " - Rev Tuberc (PARIS) 1969
33 bis 61
- 145 - TACQUET A - SANIVEL E - DEVULDER B - DUTHOIT A
La rifampicine dans le traitement de la tuberculose
pulmonaire. Note préliminaire.
Rev Tuberc (PARIS) 1969 - 33 bis - 135.
- 146 - TARANGER J - GIRBAL JP - GIACCHERO -
Rifampicine et fonctions hépatiques. Rev Tuberc Pneumol
1970 - 34 - 717 - 722
- 147 - TENCONI LT - PALLANZA R - BERETTA E - FURESZ S
Biological properties of desacetyl rifampicin a metabolite
of rifampicin 6 th International Congress of Chemotherapy
TOKYO 1969 august - 10 - 15
- 148 - TUCHAIS E - PILLOT J - SIMARD C - BERTRAND G - OURY M
Etude histologique des hépatites observées au cours de
traitement par rifampicine. Rev de Tuberculose et de
pneumologie 1971 - 35 - N° 2 - 185 - 196
- 149 - TUMULTY PA -
Antibiotic therapy of bacterial endocarditis - Amer -
Heart J 1962 64 - 117 - 125
- 150 - VERBIST - LUBETE - VAN LAN DUYT - DARRAS - GYSELIN
Intermittent therapy with rifampin once a week in advanced
pulmonary tuberculosis. Chest 1972 - JUIN - 61 - N° 6 p. 555.
- 151 - VERBIST L - RIFAMPICIN BLOOD LEVELS IN MAN -
Acta Tuberc Belg. 1969 - 60 - 288.
- 152 - VERBIST L -
Etude expérimentale de l'activité de la rifampicine
" in vitro " et " in vivo ". Taux sanguins. Rev Tuberc
(PARIS) 1969 - 33 bis 59
- 153 - VERBIST L - GYSELEN A -
Tuberculostatic activity of rifampicin " in vitro " and " in vivo "
and the concentrations attained in human blood. Amer Rev
Resp. Dis 1968 - 98 - 923
- 154 - VERBIST L -
Tuberculostatic activity in vitro and in vivo. 5ème
Congrès International de Chimiothérapie- VIENNE 1967
2 - 521 - 524.

- 155 - VERBIST L -
Rifampicin activity in vitro and in established tuberculosis in mice . Acta tuberc pneumol Belg. 1969 60-397-412
- 156 - VERBIST L - ROLLIER F -
Pharmacological study of rifampicin after repeated dosage during intermittent combined therapy. II Bilirubin levels and other biochemical determinations. Respiration 1971 28 - suppl (17)
- 157 - VERGEZ P - BROUET G - MODAI J -
Essais cliniques de la rifampicine en monothérapie. Etude des taux sanguins. Rev Tuberc Pneumol. (PARIS) 1969 - 33 - 27 - 42
- 158 - VERNON N - HOUK -
Rifampin - its role in the treatment of tuberculosis Chest 1972 Juin - 61 - N° 6 - p. 518
- 159 - VIALLIER J -
Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la rifampicine sur les mycobactéries. Les souches résistantes et leurs caractéristiques. Les concentrations sanguines chez les tuberculeux pulmonaires traités. Rev Tuberc. (PARIS)1969 - 33 bis 39
- 160 - VIC - DUPONT JP - BINET JP - CACHERA - WITCHITZ S - AMSTUTZ PH - BAZIN C - VACHON F - COULAUD JP - EMILE J -
Endocardites tricuspidiennes staphylococciques post-abortion guéries par exérèse chirurgicale et pose d'une valve de Starr. Presse Medicale 1969 - 77 - 661
- 161 - VIC - DUPONT JP - BINNET JP - WITCHITZ S - CARDONC DELRIAU F - TANCREIDE -
Endocardites tricuspidiennes staphylococciques post abortion opérée en phase septicémique. Pose d'une valve de Starr. Guérison avec un recul de 4 mois. Presse Médicale 1968 - 76 - 1198 -
- 162 - VIRCHOW C - FLEMMING -
Rifampizin als tuberkulostatikum - vorlaufige mitteilung Dtsch Med Wschr. 1967 - 92 - 2217 - 2220
- 163 - WEHRLI W - KNUSEL F - SCHMID K - STAEHELIN M -
Interaction of rifampicin with bacterial RNA polymerase. Proc nat Acad Sci (Wash) 1968. 61 - 667

- 164 - WERLI W - NUESCH J - KNUESEL F - STAEHELIN M -
RNA polymerase. Biochim, biophys acta 1968 - 158
- 165 - WEMEAU L - BLANCKAERT J - DELHAY -
Premiers résultats de la rifampicine dans le traitement
des tuberculoses urinaires. A paraître
- 166 - WOEHRLE R - VIALLIER J - GUERING JC - BERTOYE A -
Passage de la rifampicine dans le liquide céphalorachidien au
cours des méningites tuberculeuses. Lyon Medical 1972
227 - 9 - 837 845.
- 167 - ZELLER - CELSO L -
Rifampicine : une introduction - Rev Tuberc (PARIS)
1969 - 33 bis

-:-:-:-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse ;

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université de CAEN

